



Luís Filipe da Silva Mendes

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

SLEEPS – Um Software para a Classificação Automática dos Estágios do Sono usando a Variação do Ritmo Cardíaco

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientador: Arnaldo Batista, Professor Auxiliar, FCT/UNL

Co-orientador: Manuel Ortigueira, Professor Associado, FCT/UNL

Júri

Presidente: Prof. Carla Maria Quintão
Pereira, DF, FCT/UNL

Vogais: Prof. Arnaldo Batista,
DEE, FCT/UNL

Prof. ...



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro, 2015

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Ao meu avô Alípio e à minha avó Gina...

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer ao apoio incondicional do meu orientador, o Professor Arnaldo Batista, cujo tema despertou o meu interesse profundo, a ponto de querer aprofundar mais o tema presente nesta tese.

Tenho muito a agradecer a muitos professores, mas farei questão de não os mencionar por uma questão de respeito institucional. Penso que guardar para nós o respeito e admiração que nutrimos pelas pessoas é o maior elogio que lhes podemos fazer.

O Professor Mário Secca, contudo, é uma excepção que deve ser feita. Uma enorme saudação de respeito, pelo que representa em Portugal no panorama da Engenharia Biomédica. O seu contributo é fundamental para o avanço do país nesta área. À Professora Carla Quintão deixo também uma palavra de estima, cujo papel foi preponderante na recta final do meu ciclo de estudos.

E seria impossível falar de apoio sem referir os meus colegas de curso, que me acompanharam nesta jornada. Ao Leo, ao Quim, ao Pedro, ao Hugo, ao Heavy, ao Nuno, ao Santinha, ao Carlos, ao Fernando, à Su, à Sara, à Mafalda, à Cátia, à Joana, e a todos os que, em qualquer instância, me prestaram o apoio que foi essencial para cumprir os meus objectivos.

À malta da Associação de Estudantes, a quem dou graças pela experiência abrangente, pelo alargar de horizontes, por sermos algo mais que indivíduos. Aos indivíduos, esses, agradeço ao Napica, João Fred, Rui Ribeiro e Pedro Prior.

Na parte pessoal, o apoio dá-se pela simples presença das pessoas que nos são queridas. À minha mãe, ao meu pai e irmão. Aos meus avós, aos que estão e aos que partiram. As vossas memórias são a minha herança.

Os amigos, como em tudo na vida, servem para estas ocasiões. O meu coração está com o Ruben, a Ana, o Carlos, a Carina, o Tiago, a Catarina, a Raquel, o Jonas, o Rui, o Finas, o Pedro, o Brazão e o Rogério, o Valter, o Edgar, o Carlos, o Cláudio, o Joneca, o Nélson...

Por último, como mandam as regras, a maior palavra, a última palavra, a eterna palavra que me faz palpar. Todo o meu amor para a Minha Raquel. O romance é eterno, como os laços que o unem.

Resumo

O sono é um estado inconsciente, caracterizado por processos fisiológicos complexos e com uma estrutura organizada, tendo um papel muito importante nos mecanismos de regulação e de produção hormonal. É um estado natural recorrente do organismo, fundamental para a recuperação física e mental.

A má qualidade do sono de um modo geral está relacionada com inúmeras desordens do sono e com a diminuição de funções cognitivas. O interesse no estudo do sono ganhou relevância nas últimas décadas, devido ao aumento das patologias associadas à má qualidade do sono. O diagnóstico médico baseado no estudo do sono é feito com recurso a um exame polissonográfico, exigindo um grande dispêndio de recursos técnicos e económicos, pelo que não é um exame acessível à maioria da população.

Métodos como o electrocardiograma, que consiste num conjunto de sensores muito mais reduzido que a polissonografia, permitem obter informações úteis sobre os padrões de sono dos pacientes, estudando os efeitos do sistema nervoso autónomo na regulação do ritmo cardíaco.

Este trabalho pretende contribuir para o desenvolvimento de uma ferramenta de classificação do sono (*SLEEPS – Sleep Stager v1.0*), baseada na análise de medidas temporais, espectrais e não lineares da variação do ritmo cardíaco, às quais são aplicadas métodos de classificação automática dos estágios do sono, com dados de treino previamente adquiridos.

Os resultados mostraram que a viabilidade de um sistema de classificação automática do sono deve ser considerada num futuro próximo.

Palavras-chave: ECG, HRV, Estágios de Sono, Classificação, SLEEPS.

Abstract

Sleep is an unconscious state, characterized by complex physiological processes and an organized structure, having an important role in the regulation and hormonal production processes. It is a naturally recurring state, paramount in mental and physical recovery.

A poor quality of sleep is generally connected to countless sleep disorders and to a reduction in cognitive function. The interest in sleep studies increased in the last decades due to an increase in pathologies associated to a poor quality of sleep. The medical diagnosis based on sleep studies is performed through a polysomnographic exam, demanding a great amount of technical and economical resources, making it an unaccessible exam to the majority of the population.

Methods like the electrocardiogram, which relies on a much smaller set of sensors than the PSG, allow the gathering of useful information on the patients' sleep patterns, studying the effects of the autonomous nervous system in the heart rate regulation.

This work seeks to contribute to the development of a sleep classification tool (*SLEEPS – Sleep Stager v1.0*), based on the analysis of temporal, spectral and nonlinear features of the heart rate variability, to which are applied methods of automatic classification of sleep stages, with training data previously acquired. The results have shown that the feasibility of a portable automatic sleep stager should be considered in the near future.

Keywords: ECG, HRV, Sleep Staging, Classification, SLEEPS

Conteúdo

AGRADECIMENTOS.....	III
RESUMO.....	IV
ABSTRACT	V
CONTEÚDO	VII
LISTA DE FIGURAS.....	VIII
LISTA DE TABELAS	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XV
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 SUMÁRIO	1
1.2 IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA	3
1.3 ESTADO DA ARTE	5
1.4 DESCRIÇÃO DA TESE.....	6
2. CONTEXTO TEÓRICO.....	7
2.1 FISILOGIA DO CORAÇÃO HUMANO.....	7
2.2 REGULAÇÃO DO RITMO CARDÍACO	10
2.3 HRV E OS ESTÁGIOS DO SONO	12
2.4 MEDIDAS HRV RELEVANTES PARA A DETERMINAÇÃO DOS ESTÁGIOS DO SONO	17
3. MÉTODOS.....	21
3.1 BASES DE DADOS.....	23
3.2 DETECÇÃO DOS COMPLEXOS QRS.....	26
3.3 PRÉ-PROCESSAMENTO DOS INTERVALOS RR.....	29
3.4 ANÁLISE TEMPORAL	33
3.5 ANÁLISE ESPECTRAL.....	35
3.6 ANÁLISE NÃO LINEAR.....	40
3.7 ANÁLISE TEMPO-FREQUÊNCIA	44

3.8 CLASSIFICAÇÃO DOS ESTÁGIOS DO SONO.....	48
3.9 DESCRIÇÃO DO SOFTWARE.....	61
4. RESULTADOS.....	69
4.1 TESTES.....	69
5. CONCLUSÕES.....	77
5.1 AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO.....	77
5.2 TRABALHO FUTURO.....	79
5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
BIBLIOGRAFIA.....	81

Lista de Figuras

FIG. 1: FLUXO SANGUÍNEO DENTRO DO CORAÇÃO [18].....	8
FIG. 2: DESCRIÇÃO ELECTROFISIOLÓGICA DE UM BATIMENTO CARDÍACO [19].....	8
FIG. 3: ESQUEMA ILUSTRATIVO DA AQUISIÇÃO DE UM SINAL ECG. NA IMAGEM ALARGADA ESTÁ REPRESENTADA A FORMA DE ONDA DE UM BATIMENTO CARDÍACO, ONDE ESTÃO INDICADAS AS ONDAS P, O COMPLEXO QRS, A ONDA T E OS INTERVALOS PR, ST E QT. CICLO DE POLARIZAÇÃO E DESPOLARIZAÇÃO DO CORAÇÃO CONFORME ADQUIRIDO PELO ELECTROCARDIOGRAMA. FONTE: [20]	9
FIG. 4: ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO. A PRINCIPAL REGIÃO DE REGULAÇÃO DO RITMO CARDÍACO RESIDE NA MEDULA [21].....	10
FIG. 5: HIPNOGRAMA DE UM VOLUNTÁRIO SAUDÁVEL [6].....	13
FIG. 6: ONDAS EEG PARA OS DIFERENTES ESTÁGIOS DO SONO. ADAPTADO DE [32]	14
FIG. 7: COMPONENTES DO ELECTROCARDIOGRAMA. EM CIMA ESTÃO REPRESENTADOS VÁRIAS ONDAS CORRESPONDENTES AOS BATIMENTOS CARDÍACOS, ONDE ESTÁ INDICADO TAMBÉM A MEDIDA QUANTITATIVA DE UM INTERVALO RR, DEFINIDO PELO INTERVALO TEMPORAL ENTRE DOIS PICOS R. ADAPTADO DE: [18]. ..	15
FIG. 8: SEQUÊNCIA DE INTERVALOS RR E PSD DE UM SINAL HRV. NA ESQUERDA ESTÃO AS SEQUÊNCIAS DE INTERVALOS RR. NA DIREITA ESTÃO OS GRÁFICOS PSD PARA O MESMO CONJUNTO DE INTERVALOS RR. A LEGENDA MAIS À ESQUERDA INDICA O ESTÁGIO DE SONO. FONTE: [33].....	16
FIG. 9: PSD DE UM SEGMENTO DE 30 SEGUNDOS. AS BARRAS VERTICAIS, NAS FREQUÊNCIAS 0.04 Hz, 0.15 Hz E 0.4 Hz INDICAM A SEPARAÇÃO ENTRE AS BANDAS DE FREQUÊNCIA.	19
FIG. 10: FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DE PROCESSAMENTO DO PROGRAMA.	22
FIG. 11: EXEMPLO DE UMA DETECÇÃO INCORRECTA DE UM PICO R. NESTE CASO O <i>THRESHOLD</i> DA AMPLITUDE (A LINHA TRACEJADA A AZUL) FOI DEFINIDO MANUALMENTE PARA UM VALOR DEMASIADO BAIXO.....	27

FIG. 12: GRÁFICO DO SINAL ECG (EM CIMA) E DO SINAL HRV (EM BAIXO). NO SINAL ECG, PODE-SE VERIFICAR A DETECÇÃO DOS PICOS R, ASSINALADA PELOS PONTOS VERMELHOS. EM BAIXO, É REPRODUZIDO O SINAL QUE RESULTA DA DIFERENÇA TEMPORAL ENTRE DOIS PICOS R CONSECUTIVOS.....	29
FIG. 13: DIFERENÇA ENTRE OS INTERVALOS RR (TOPO) E OS MESMOS INTERVALOS RR, COM A ELIMINAÇÃO DA TENDÊNCIA DE BAIXA FREQUÊNCIA ATRIBUÍDA A MECANISMOS BIOLÓGICOS (FUNDO). A LINHA A TRACEJADO NO GRÁFICO SUPERIOR INDICA A TENDÊNCIA QUE FOI REMOVIDA.....	30
FIG. 14: RESPOSTAS EM FREQUÊNCIA OBTIDAS PARA $\lambda = 1, 2, 4, 10, 20, 50$ E 300 , RESPECTIVAMENTE. AS FREQUÊNCIAS DE CORTE CORRESPONDENTES SÃO $0.189, 0.132, 0.093, 0.059, 0.041, 0.025$ E 0.011 . RETIRADO DE [39].....	32
FIG. 15: EXEMPLO DE UM GRÁFICO DOS VALORES MÉDIOS DO RITMO CARDÍACO. CADA PONTO NO GRÁFICO REPRESENTA UM PERÍODO DE 30 SEGUNDOS, NO QUAL É CALCULADO O RITMO CARDÍACO MÉDIO PARA ESSE MESMO PERÍODO.	33
FIG. 16: GRÁFICO COMPARATIVO DOS PSD NO MÉTODO DE WELCH (TOPO), AR (CENTRO) E LOMB-SCARGLE (BAIXO), COM AS MEDIDAS ESPECTRAIS RESULTANTES À DIREITA DO RESPECTIVO GRÁFICO.....	38
FIG. 17: GRÁFICO REPRESENTATIVO DE UMA NOITE DE SONO DE UM PACIENTE SAUDÁVEL. [44].	41
FIG. 18: GRÁFICO DE POINCARÉ DE UM PERÍODO DE 30 SEGUNDOS. A LINHA DE IDENTIDADE E A SUA ORTOGONAL COMPOSTAS PELO CONJUNTO DOS INTERVALOS RR CONSECUTIVOS DEFINEM A ELIPSE REPRESENTADA NA IMAGEM.	42
FIG. 19: GRÁFICO TEMPO-FREQUÊNCIA DE UMA AMOSTRA DE 60 MINUTOS. A REPRESENTAÇÃO DAS DIFERENTES COMPONENTES ESPECTRAIS É CONTÍNUA. AS BARRAS VERTICAIS IDENTIFICAM AS BANDAS DE FREQUÊNCIA DE 0.04 Hz, 0.15 Hz E 0.4 Hz, DA ESQUERDA PARA A DIREITA.....	45
FIG. 20: VECTORES DE SUPORTE, DEFINIDOS COMO OS PONTOS MAIS PRÓXIMOS DO HIPERPLANO QUE SEPARA AS DUAS CLASSES. [53].....	49
FIG. 21: SEPARAÇÃO ENTRE AS MARGENS DO HIPERPLANO, DEFINIDAS PELOS VECTORES DE SUPORTE x_1 E x_2 (ADAPTADO DE [53]).....	50
FIG. 22: OS VECTORES DE SUPORTE MANTÉM-SE SUPORTE x_1 E x_2 , MAS É DADA UMA MARGEM DE ERRO DE CLASSIFICAÇÃO, QUE SE PROCURARÁ MINIMIZAR. AS MARGENS ESTÃO REPRESENTADAS PELAS LINHAS A VERMELHO E VERDE (ADAPTADO DE [53]).	51
FIG. 23: DESCRIÇÃO DA CONCEPÇÃO DE UM HIPERPLANO COM FRONTEIRA CURVA. EM A) OBSERVA-SE A FRONTEIRA CIRCULAR NO ESPAÇO DE DIMENSÃO BIDIMENSIONAL. EM B) OBSERVA-SE O ESPAÇO DE CARACTERÍSTICAS DE DIMENSÃO SUPERIOR, SENDO POSSÍVEL ESTABELECEER UMA FRONTEIRA LINEAR. ADAPTADO DE [56].	53
FIG. 24: CONJUNTO DE DADOS COM 3 CLASSES DISTINTAS, REPRESENTADAS A VERMELHO, AZUL E VERDE. AS FUNÇÕES DE DISPERSÃO A) E B) SÃO DUAS SOLUÇÕES QUE DISCRIMINAM OS DADOS, PROJECTANDO-OS AO LONGO DA LINHA. A SOLUÇÃO A) É CLARAMENTE INFERIOR NA DISCRIMINAÇÃO ENTRE AS CLASSES. UMA REPRESENTAÇÃO DA SOLUÇÃO B) ESTÁ REPRESENTADA À DIREITA, MOSTRANDO QUE DE FACTO HÁ UMA SEPARAÇÃO BEM DEFINIDA ENTRE AS CLASSES. ADAPTADO DE [59].	55

FIG. 25: PROCESSO DE CLASSIFICAÇÃO DO KNN. POR MAIORIA SIMPLES, O CÍRCULO PRETO SERÁ CLASSIFICADO COMO UM CÍRCULO VERDE. ADAPTADO DE [62].....	57
FIG. 26: ESQUEMA DE DECISÃO DAS ÁRVORES DE DECISÃO. EM CADA “RAMO”, HÁ UMA DECISÃO ASSOCIADA, EM QUE É FEITA UMA RESTRIÇÃO QUE DISTINGA UM RAMO DO OUTRO. ESTA RESTRIÇÃO PODE SER UM VALOR LIMITE OU UMA DECISÃO BINÁRIA [63].....	58
FIG. 27: ECRÃ INICIAL DO PROGRAMA. O GRÁFICO SUPERIOR REPRESENTA O SINAL ECG QUE ESTARÁ VISÍVEL DURANTE TODA A EXECUÇÃO DO PROGRAMA, BEM COMO O NAVEGADOR LATERAL.	61
FIG. 28: ECRÃ DE DETECÇÃO DOS PICOS R. EM CIMA OBSERVA-SE O SINAL ECG, COM OS PICOS R INDICADOS A VERMELHO. EM BAIXO ESTÁ O CORRESPONDENTE SINAL HRV.	62
FIG. 29: DETALHE DO PROCESSO DE DETECÇÃO DOS PICOS R. NA FIGURA PODEM-SE OBSERVAR DOIS PICOS R QUE NÃO FORAM DETECTADOS, EM TORNO DOS 4811 E 4812 SEGUNDOS. PODE-SE OBSERVAR AINDA O AUMENTO DOS INTERVALOS RR, RESULTANTE DESTA NÃO DETECÇÃO.....	63
FIG. 30: DETALHE DA CORRECÇÃO IMPOSTA PELO UTILIZADOR. PODE-SE OBSERVAR QUE HOUVE UMA DETECÇÃO INCORRECTA EM TORNO DOS 7024 SEGUNDOS.....	64
FIG. 31: NO FINAL DO PROCESSO DE DETECÇÃO É PERGUNTADO AO UTILIZADOR SE DESEJA GRAVAR OS DADOS NUM FICHEIRO, SE APENAS PRETENDE USÁ-LOS NESTA SESSÃO OU AINDA, CASO NÃO ESTEJA SATISFEITO COM O RESULTADO FINAL, REINICIAR O PROCESSO DE DETECÇÃO.	64
FIG. 32: ECRÃ "TIME", COM INFORMAÇÃO SOBRE AS MEDIDAS TEMPORAIS OBTIDAS BEM COMO GRÁFICOS DE SUPORTE. O GRÁFICO DA DIREITA REPRESENTA A MEDIDA “MEAN HEART RATE” OBTIDA RELATIVAMENTE AO SINAL COMPLETO.	65
FIG. 33: ECRÃ "FREQUENCY", ONDE SE PODE OBSERVAR A PSD CORRESPONDENTE AO PERÍODO DE 30 SEGUNDOS EM QUE O UTILIZADOR SE ENCONTRA. O GRÁFICO DA DIREITA É RELATIVO AO SINAL COMPLETO.	66
FIG. 34: NO SEPARADOR "NONLINEAR", PODEMOS OBSERVAR OS GRÁFICOS DE POINCARÉ E DFA.....	66
FIG. 35: PAINEL DE CLASSIFICAÇÃO. PODE-SE OBSERVAR UM HIPNOGRAMA GERADO COM UM LDA, PARA DISTINGUIR ENTRE O ESTADO ACORDADO E A DORMIR.	67
FIG. 36: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR WAKE-SLEEP.....	70
FIG. 37: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR DEEP SLEEP. NOTA-SE QUE O SUJEITO 201368 NÃO APARECE NOS RESULTADOS DEVIDO A NÃO POSSUIR SONO PROFUNDO, O QUE GEROU UMA INCOERÊNCIA NO CLASSIFICADOR.	71
FIG. 38: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR EM 3 ESTÁGIOS (<i>WAKE, NREM, REM</i>)	71
FIG. 39: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR A 4 ESTÁGIOS (<i>WAKE, LIGHT, DEEP, REM</i>).....	72
FIG. 40: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR <i>WAKE/SLEEP</i> , PARA UM SISTEMA INDEPENDENTE DO SUJEITO.....	72
FIG. 41: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR DEEP SLEEP, PARA UM SISTEMA INDEPENDENTE DO SUJEITO.	73
FIG. 42: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR A 4 ESTÁGIOS (<i>WAKE, LIGHT, DEEP, REM</i>), PARA UM SISTEMA INDEPENDENTE DO SUJEITO.....	74
FIG. 43: DESEMPENHO DO CLASSIFICADOR A 3 ESTÁGIOS (<i>WAKE, NREM, REM</i>), PARA UM SISTEMA INDEPENDENTE DO SUJEITO.....	74

Lista de Tabelas

TABELA 1: DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS UTILIZADAS PARA LIMITAR A SELECÇÃO DOS SUJEITOS. OS VALORES DAS CONDIÇÕES PODEM SER LÓGICOS (0 OU 1), PODEM SER UM VALOR LIMITE OU UM VALOR FIXO [35].....	23
TABELA 2: VALORES MÉDIOS E RESPECTIVOS DESVIOS-PADRÃO DAS MEDIDAS TEMPORAIS OBTIDAS PARA CADA ESTÁGIO DO SONO, NO MODELO TRADICIONAL <i>WAKE/LIGHT/DEEP/REM</i>	34
TABELA 3: VALORES MÉDIOS E RESPECTIVOS DESVIOS-PADRÃO DAS MEDIDAS ESPECTRAIS OBTIDAS PARA CADA ESTÁGIO DO SONO, NO MODELO TRADICIONAL <i>WAKE/LIGHT/DEEP/REM</i>	39
TABELA 4: VALORES MÉDIOS E RESPECTIVOS DESVIOS-PADRÃO DAS MEDIDAS NÃO LINEARES OBTIDAS PARA CADA ESTÁGIO DO SONO, NO MODELO TRADICIONAL <i>WAKE/LIGHT/DEEP/REM</i>	43
TABELA 5: MELHOR DESEMPENHO E CLASSIFICADOR PARA CADA CONJUNTO DE ESTÁGIOS NO SISTEMA INTER- SUJEITO. O CASO ASSINALADO COM UM “-” DEU ERRO DEVIDO A SÓ HAVER UMA CLASSE NO CONJUNTO DE TREINO.....	75
TABELA 6: MELHOR DESEMPENHO E CLASSIFICADOR PARA CADA CONJUNTO DE ESTÁGIOS NO SISTEMA INTER- SUJEITO. O CASO ASSINALADO COM UM “-” DEU ERRO DEVIDO A SÓ HAVER UMA CLASSE NO CONJUNTO DE TREINO.....	75

Lista de abreviaturas

AASM – *American Academy of Sleep Medicine*

AR – Autoregressive

AV – Nodo Atrioventricular

CPAP – *Constant Positive Airway Pressure*

CWT – *Continuous Wavelet Transform*

D – *Deep Sleep*

DFA – *Detrended Fluctuation Analysis*

DFT – *Discrete Fourier Transform*

DGS – Direcção Geral de Saúde

DWT – *Discrete Wavelet Transform*

ECG – Electrocardiograma

EDR – *ECG-Derived Respiration*

EEG – Electroencefalograma

EMG - Electromiograma

EOG – Electrooculograma

HF – *High Frequency*

HRV – *Heart Rate Variability*

kNN – *k-Nearest Neighbours*

LDA – *Linear Discriminant Analysis*

LF – *Low Frequency*

LFHF – *LF/HF Ratio*

NL – Nonlinear

NREM – Sono Não-REM

PSD – Power Spectrum Density

PSG - Polissonografia

QDA – *Quadratic Discriminant Analysis*

RBF – *Radial Basis Function Kernel*

REM – Sono REM

RRI – Intervalos RR

RSA – *Respiratory Sinus Arrhythmia*

SA – Nodo Sinoatrial

SHHS – *Sleep Heart Health Study*

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

STFT – *Short-Time Fourier Transform*

SVM – *Support Vector Machines*

TF – Tempo-Frequência

ULF – *Ultra Low Frequency*

VLF – *Very Low Frequency*

WLDR – *Wake-Light-Deep-REM*

WNR – *Wake-NREM-REM*

WS – *Wake-Sleep*

1. Introdução

1.1 Sumário

É de grande interesse o estudo do sono para determinar patologias relacionadas com a sua má qualidade [1]. A realização de exames de estudo do sono serve não só como meio de diagnóstico mas também num quadro de prevenção. A qualidade do sono é um dos aspectos menos considerados quando se aborda a problemática do bem-estar, quando comparada com outros indicadores como o exercício ou a dieta. A sua importância é efectivamente menosprezada, embora a falta de sono seja um factor de risco para patologias cardiovasculares, diabetes, obesidade, deficiências imunitárias, morte súbita infantil, narcolepsia, problemas renais, apneia do sono, para além de agravar condições crónicas [2][3][4][5].

O estudo do sono mais completo é realizado pelo meio de uma polissonografia (PSG), um teste multiparamétrico, podendo ser utilizado para detectar patologias cardiovasculares latentes ou presentes. A aquisição dos sinais usados para obtenção do *gold standard* na classificação do sono, a polissonografia, envolve a detecção de actividade cerebral (EEG), muscular (EMG), cardíaca (ECG), respiratória e a detecção de movimentos oculares (EOG). Este teste tem que ser realizado em ambiente hospitalar, num laboratório de sono, o que resulta numa utilização elevada de recursos técnicos, humanos e materiais para o hospital. Tomando em consideração a necessidade de existirem laboratórios de sono dedicados e pessoal técnico especializado percebe-se que as patologias relacionadas com o sono e a sua qualidade do sono sejam subestimadas pelo esforço económico e técnico necessário, sendo deste modo pouco acessível à população [6]. Num relatório recente, a DGS – Direcção Geral de Saúde aponta para tempos de espera médios de 6,8 meses, sendo que para 29,1% dos casos esse valor tenha sido superior ao recomendado, chegando mesmo a tempos de espera na ordem dos 3 anos [7]. Para além do mais, exige-se mais do que uma noite de sono para meio de controlo e é de esperar que a qualidade do sono do paciente seja inferior, estando ele num ambiente que não lhe é familiar e numa situação de desconforto provocada pelo elevado número de ligações. Movimentos voluntários ou involuntários provocados por este desconforto podem corromper alguns dos dados.

Em tempos recentes, tem aumentado o interesse em realizar exames de estudo do sono utilizando técnicas que exijam recursos financeiros e humanos mais reduzidos. Pressupõe-se então que o exame seja feito em ambiente domiciliário, sem supervisão médica ou paramédica. Claramente, esta metodologia implica a simplificação do sistema de aquisição, nomeadamente no número de sensores envolvidos e na sua localização. As desvantagens na redução da complexidade do sistema podem ser compensadas pelo facto do paciente se encontrar no seu ambiente natural e poder ter uma sessão de sono mais representativa da sua realidade. Neste sentido, um simples conjunto de eléctrodos aplicados no tórax pode ser facilmente colocado pelo próprio paciente e é minimamente intrusivo comparado com a pletora de eléctrodos utilizados na polissonografia tradicional.

O interesse no estudo das variações temporais entre batimentos cardíacos, conhecidas como variação do ritmo cardíaco (HRV - *Heart Rate Variability*) é abrangente. A sua relevância clínica foi apreciada pela primeira vez em 1963 por Hon e Lee [8] e desde então muitos métodos têm sido propostos para a análise da HRV. A presença de um sinal HRV que não esteja em conformidade com os padrões pode ser um indicador de hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatias, morte súbita ou ataque cardíaco, arritmias, disfunções metabólicas, cirrose hepática, entre outros [9].

Esta tese propõe desenvolver um método robusto baseado na variação do ritmo cardíaco para a classificação automática dos estágios de sono, com resultados que possam ser futuramente interpretados por pessoal clínico na avaliação do paciente. Foi desenvolvido um pacote de *software* que permite ao utilizador realizar a análise da HRV de um modo automático, podendo escolher os parâmetros de classificação que mais se adequam.

1.2 Identificação do problema

As doenças derivadas de perturbações do sono são de grande importância, existindo um interesse cada vez maior na sua detecção. A HRV é vista como uma alternativa à PSG para realizar uma análise dos estágios do sono, por ser um método económica e tecnicamente mais acessível.

No âmbito da classificação do sono os custos associados ao seu estudo descem consideravelmente, dada a possibilidade de realizar o teste num ambiente domiciliário, tendo como único sinal necessário para proceder à análise da HRV um electrocardiograma (ECG), com recurso a um sistema de monitorização cardíaca. A colocação dos eléctrodos é um processo relativamente trivial. É pressuposto que exista um equipamento de aquisição no domicílio do paciente, mas estes sistemas são correntemente de baixo custo.

A bibliografia existente demonstra que existe uma relação entre os mecanismos de regulação do ritmo cardíaco e os diferentes estágios do sono [10][11]. Contudo, é frequente existirem resultados contraditórios no âmbito da classificação do sono, pelo que ainda não existe uma ferramenta adequada capaz de produzir resultados passíveis de ser utilizados como suporte em ambiente clínico. Alguns estudos apontam ainda para incongruências entre os estágios classificados numa mesma base de dados, quer ao nível da classificação visual dos mesmos por parte de especialistas, quer ao nível da classificação automática [12].

Existem ferramentas que permitem calcular a variação do ritmo cardíaco e extrair medidas que poderão ser úteis na análise dos estágios do sono. Contudo, não existem sistemas implementados que reúnem a capacidade de processamento dos dados e extração de medidas com um algoritmo de classificação automática. Um sistema integrado que possibilite a entrada dos dados e apresente a descrição dos estágios do sono numa determinada noite poderá ter diversas aplicações clínicas, podendo ser uma ferramenta complementar de diagnóstico versátil e económica.

A polissonografia é considerada um método superior e mais fiável que a análise da HRV para o estudo do sono. A multiparametrização permite uma análise mais detalhada, com outro tipo de indicadores que, pela sua diversidade, permitem ao profissional de saúde classificar com maior precisão e critério os estágios do sono. Contudo, os elevados requisitos técnicos, humanos, materiais e económicos, bem como o facto da qualidade do sono poder ser posta em causa devido a estar num ambiente estranho, tornam esta uma solução pouco aprazível para o utente. No estado da arte actual, a classificação em ambiente clínico ainda é tipicamente feita

por inspeção visual dos sinais de PSG. Existe uma desconfiança relativamente aos módulos de classificação automática que estão normalmente incluídos no *software* comercial de aquisição do PSG. Já o estudo por meio da análise da HRV tem um leque de vantagens e desvantagens quase antagónico relativamente à polissonografia: os custos e requisitos são muito menores de que no caso da PSG, permitindo-lhe realizar o exame num ambiente domiciliário, mas é necessária uma parametrização das características obtidas pela análise da HRV do utente quase singular, havendo dificuldades em torná-la um método universal para o estudo do sono. Contudo há uma relação de equilíbrio entre estes dois métodos de análise, o que torna o estudo do sono por meio da análise da HRV relevante.

1.3 Estado da arte

Existe ampla bibliografia que estabelece uma relação entre a HRV e os estágios do sono, fortemente suportada na regulação do ritmo cardíaco por parte do sistema nervoso autónomo. Neste capítulo apresentam-se alguns sistemas desenvolvidos para classificação automática dos estágios do sono.

Penzel apresentou um sistema de classificação automático baseado unicamente na análise espectral em períodos de 30 segundos e num conjunto de regras heurísticas, obtendo resultados na ordem dos 57,5% [6], mas que indicavam uma estratificação entre a análise espectral nos diversos estágios. Já havia introduzido a DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*) num outro estudo, com análise de variância, obtendo resultados na ordem dos 78,4% [13].

Redmond utilizou características temporais, espectrais e respiratórias (estimadas a partir da análise espectral), com sucesso semelhante a Penzel, na ordem dos 79%, mas nas suas conclusões chamou à atenção para uma questão que não deve ser ignorada no âmbito desta tese, que é o problema da independência do classificador em relação ao sujeito. Devido ao facto dos pacientes serem fisiologicamente diferentes e, portanto, as suas características da HRV serem distintas, há uma dificuldade acrescida em treinar um classificador que não sofra um decréscimo no desempenho devido aos dados de treino serem de sujeitos diferentes. Neste capítulo, Redmond obteve um desempenho médio de 67% [14].

Noviyanto extraiu características do sinal ECG, da HRV e da EDR (*ECG-Derived Respiration*), avaliando o seu desempenho em quatro classificadores diferentes, com resultados de 79,80% com um classificador *random forest* [15].

Adnane executou uma classificação que distinguia entre os estados desperto e a dormir, com recurso à DFA e a uma variante da DFA denominada de WDFA (*Windowed Detrended Fluctuation Analysis*), com um classificador SVM (*Support Vector Machine*), conseguindo um desempenho médio de 79,99% [16].

Yilmaz usou apenas 3 medidas temporais invariantes a outliers para efectuar a análise. Embora tenha conseguido apenas um desempenho máximo de 61,8% na classificação do estágio NREM2 – que representa neste estudo 60% a 70% de todos os estágios do sono – o seu desempenho aumentou para 85% a 99% nos restantes estágios, com um classificador SVM. Outros classificadores usados como o kNN (*k-Nearest Neighbours*) e QDA (*Quadratic Discriminant Analysis*) apresentaram resultados ligeiramente inferiores, mas igualmente satisfatórios [17].

1.4 Descrição da tese

Este trabalho está dividido em 4 capítulos. Este capítulo introdutório faz uma identificação do problema a abordar na tese. A viabilidade de um sistema de análise da HRV e classificação dos estágios do sono é avaliada. O trabalho existente e o estado da arte nesta área é reportado, sendo sumariamente apresentadas algumas soluções para o problema. É feita por fim uma descrição deste trabalho e da sua estrutura.

O segundo capítulo fornece um contexto teórico a esta tese. Uma explicação da fisiologia do coração humano é apresentada e são descritos os processos de regulação do ritmo cardíaco que contribuem para a variação do mesmo. Esta variação do ritmo cardíaco mediada pelos processos de regulação está intimamente relacionada com os estágios do sono, podendo-se inferir sobre os mesmos a partir de medidas estatísticas, espectrais ou não lineares da HRV.

O terceiro capítulo descreve em pormenor a metodologia utilizada, que se inicia na escolha da base de dados, nos métodos de tratamento prévio dos sinais e de processamento dos mesmos. São também descritos os métodos de classificação utilizados. Seguidamente é feita uma descrição visual do *software* com recurso a uma amostra de execução. Por último, são feitos alguns testes de relevância clínica com o *software* desenvolvido. No fim do capítulo desenvolve-se uma conclusão sobre os resultados obtidos.

No quarto capítulo são apresentados os resultados e discussão sobre o desempenho dos classificadores, comparando os resultados obtidos com os esperados, de acordo com outros estudos feitos na área obtidos previamente por especialistas. São retiradas conclusões sobre a viabilidade clínica do programa. Indicam-se áreas a melhorar no presente trabalho e novas funcionalidades para o futuro. É feita uma conclusão sobre os objectivos propostos da tese e o seu cumprimento aos diversos níveis.

Os objectivos desta tese apresentam-se de seguida e descrevem aquilo que o *software* criado para o efeito deve atingir:

1. A detecção dos complexos QRS e a criação da série temporal dos intervalos RR, livre de artefactos (Capítulos 3.2 e 3.3);
2. A escolha e análise das medidas temporais, espectrais e não lineares a analisar, de acordo com as recomendações padrão (Capítulos 3.4 a 3.7);
3. A classificação dos estágios do sono e a produção de um hipnograma (Capítulo 3.8);
4. A viabilidade clínica da aplicação e o seu desempenho em testes reais (Capítulos 4.1 e 5.1)

2. Contexto Teórico

Este capítulo descreve as bases teóricas do funcionamento do coração humano e dos seus mecanismos de regulação. As interações do sistema nervoso autónomo com o coração, nomeadamente com o nodo sinoatrial, provocam uma variação no ritmo cardíaco. O tipo de interacção despoleta reacções diferentes no nodo sinoatrial, portanto torna-se importante compreender estes processos. As medidas da HRV relevantes para a caracterização do sono são fundamentadas, com base na literatura existente.

2.1 Fisiologia do Coração Humano

O coração humano é o órgão central do sistema cardiovascular. É um órgão muscular oco, responsável pelo bombeamento do sangue até aos órgãos e aos vasos sanguíneos através da sua contracção involuntária. O coração é composto por 2 átrios e 2 ventrículos. A circulação do sangue pelo coração começa com a recepção de sangue venoso pelo átrio direito, passando pelo ventrículo direito e fornecendo sangue às artérias pulmonares, onde ocorrem as trocas entre oxigénio e dióxido de carbono. Este sangue entra então no átrio esquerdo pelas veias pulmonares, passando pelo ventrículo esquerdo até chegar à aorta, onde é distribuído por todos os órgãos via sistema arterial. Dentro dos órgãos, os vasos sanguíneos vão-se ramificar até eventualmente chegarem aos capilares, onde vão ocorrer trocas sanguíneas. O fluxo de sangue regressa então pelas veias sistémicas até fluir de novo para o coração. A Fig. 1 ilustra o fluxo sanguíneo dentro do coração. O sangue provém das veias cavas superior e inferior (SVC e IVC, respectivamente) para o átrio direito, flui pelo ventrículo direito até à artéria pulmonar. Finda a circulação pulmonar, o sangue regressa pelo átrio esquerdo e enche o ventrículo esquerdo, bombeando sangue pela aorta para todo o organismo.

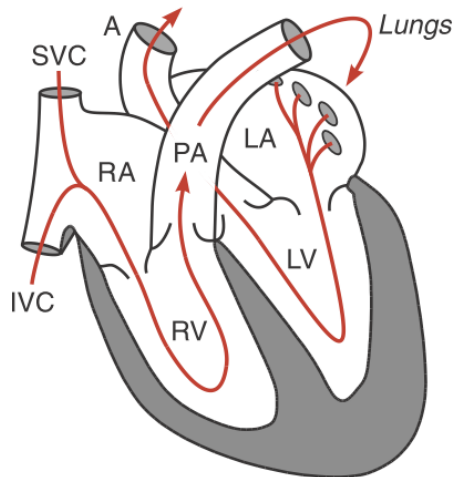


Fig. 1: Fluxo sanguíneo dentro do coração [18].

Faz sentido considerar o coração como uma bomba que recebe sangue dos vasos sanguíneos venosos a baixa pressão e o expelle pelas artérias a alta pressão, graças a sucessivas contracções. Essas contracções são despoletadas por uma série de impulsos eléctricos com origem em nodos especificamente localizados no miocárdio. É possível observar na Fig. 2 o diagrama da condução eléctrica destes impulsos. Um impulso eléctrico gerado pelo nodo sinoatrial (SA) provoca uma despolarização do músculo atrial. O sinal eléctrico atinge e activa o nodo atrioventricular (AV), sendo conduzido pelo feixe de His e pelas fibras de Purkinje até ao músculo ventricular, que será estimulado, despolarizando os ventrículos. Uma repolarização do músculo ventricular, num período refractário de pelo menos 200 ms, reconduz este ao seu potencial eléctrico de repouso, completando um ciclo cardíaco.

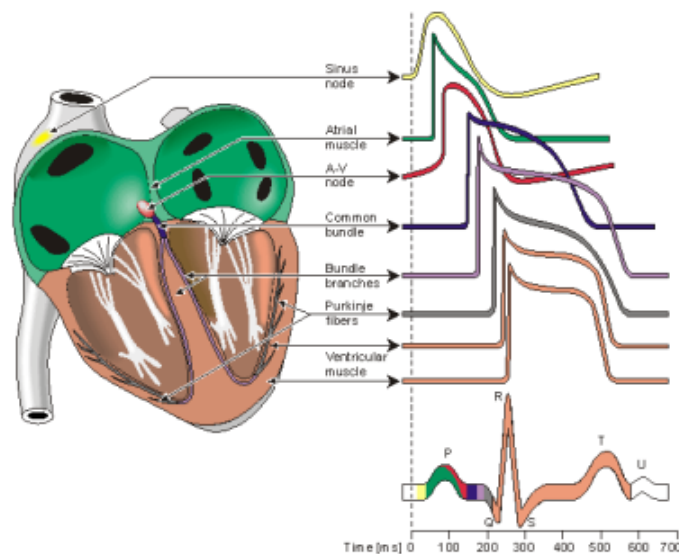


Fig. 2: Descrição electrofisiológica de um batimento cardíaco [19].

Uma onda ECG é composta por 3 ondas distintas, resultantes da despolarização e repolarização do tecido muscular. A primeira onda, onda P, corresponde à despolarização do músculo atrial antes da contracção. O complexo QRS é causado pela despolarização ventricular. Sendo esta porção de maior amplitude num sujeito saudável, será aquele facilmente detectável num ECG, nos denominados picos R. Durante o complexo QRS ocorre ainda a repolarização atrial, embora não seja visível devido à baixa amplitude desse sinal. Por último, a onda T é causada pela repolarização ventricular [18]. Estes impulsos sucessivos geram uma mudança de potencial da ordem dos mV, cujo sinal pode ser adquirido por um electrocardiograma. Um sinal típico de electrocardiograma pode ser observado na Fig. 3.

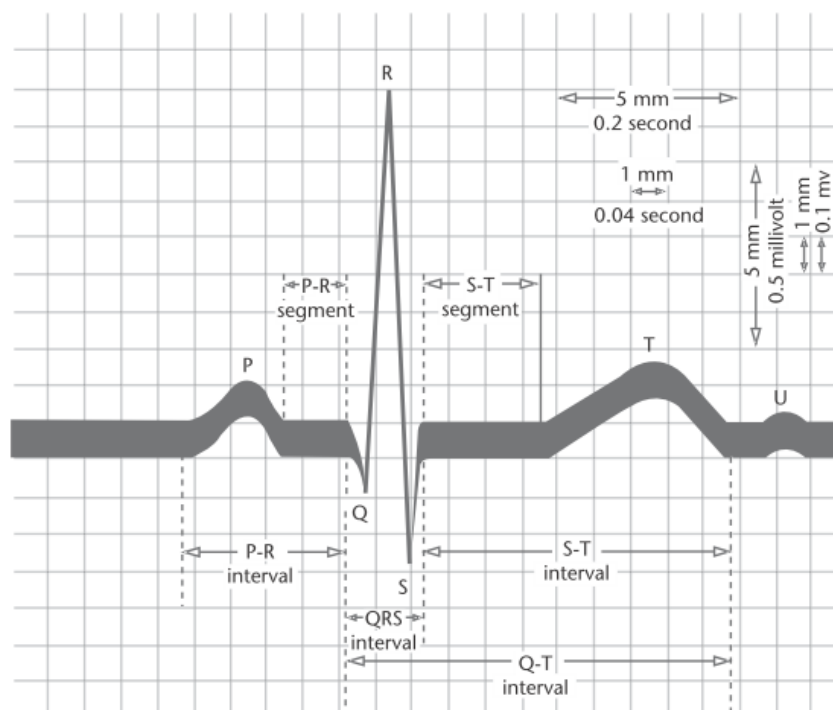


Fig. 3: Esquema ilustrativo da aquisição de um sinal ECG. Na imagem alargada está representada a forma de onda de um batimento cardíaco, onde estão indicadas as ondas P, o complexo QRS, a onda T e os intervalos PR, ST e QT. Ciclo de polarização e despolarização do coração conforme adquirido pelo electrocardiograma. Fonte: [20]

Da detecção destes complexos QRS surge o denominado intervalo RR. Definido como a distância temporal entre dois batimentos cardíacos, é este intervalo que constitui o sinal HRV.

2.2 Regulação do ritmo cardíaco

O sistema nervoso autónomo (SNA) é um sistema de controlo subconsciente de funções como a respiração, digestão e circulação, sendo também o mecanismo de regulação homeostática, isto é, dos processos necessários para manter o equilíbrio do sistema face a condições consideradas adversas, como o controlo de temperatura ou do ritmo cardíaco. O SNA está dividido em dois sub-sistemas: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático ou vagal. Estes exercem efeitos distintos nos órgãos que afectam. O sistema nervoso simpático é activado em situações de tensão aguda física ou mental e provocam um aumento no ritmo cardíaco (HR - *Heart Rate*), débito cardíaco, dilatação das pupilas ou diminuição da actividade do sistema digestivo para o aumento do fluxo sanguíneo para os músculos. O sistema nervoso vagal produz efeitos que se podem considerar opostos, induzindo uma baixa do ritmo e débito cardíaco, a constrição das pupilas ou o aumento da actividade do sistema digestivo. A Fig. 4 descreve a relação do sistema nervoso autónomo com o coração e os mecanismos de modulação da função cardíaca.

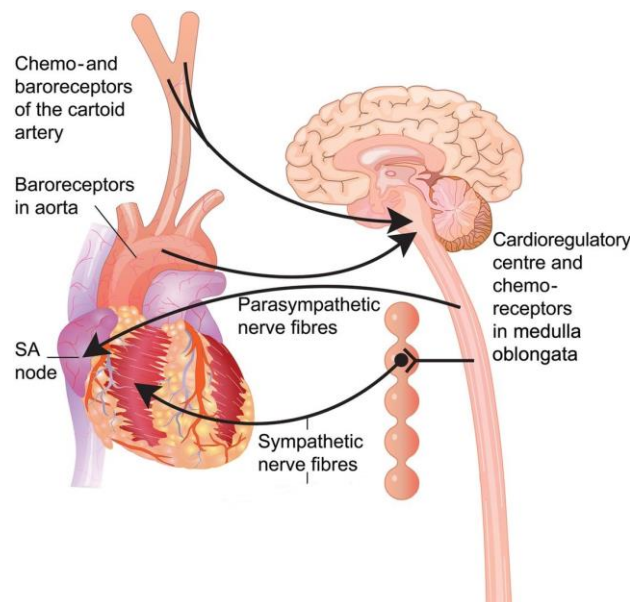


Fig. 4: Organização do sistema nervoso autónomo. A principal região de regulação do ritmo cardíaco reside na medula [21].

A variação do ritmo cardíaco é despoletada pela regulação do sistema nervoso autónomo no nó SA. Esta regulação é feita por intermédio de neuromodeladores com efeitos

antagónicos. O hipotálamo tem um papel integrante, modulando a actividade neuronal na medula como resposta a situações emergentes. Os nervos aferentes como os barorreceptores entram na medula, que inibe neurónios estimulantes da actividade simpática e activa neurónios estimulantes da actividade parassimpática. A estimulação pode ocorrer no nodo sinoatrial, pelo nervo vagal direito ou no nodo atrioventricular, pelo nervo vagal esquerdo.

Um coração humano saudável deverá ter um ritmo cardíaco entre 70 e 80 batimentos por minuto, devido à manifestação dos sistemas simpático e vagal. Verifica-se, portanto, que a modulação da actividade do sistema nervoso, patente em processos de regulação, é quantificada na HRV.

Um outro tipo de mecanismo de regulação é aquele em que não há estimulação, mas sim uma reacção desenhada para manter a homeostase. O mecanismo mais importante é o barorreflexo arterial. Barorreceptores existentes no arco aórtico e no seio carotídeo transmitem um sinal à medula através do nervo vago e do nervo glossofaríngeo, respectivamente, que por sua vez vai modular a actividade dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, estimulando a actividade parassimpática e inibindo a actividade simpática. A Fig. 4 descreve graficamente as interacções entre os barorreceptores e a medula.

Uma componente que também influencia o ritmo cardíaco é a respiração, mais concretamente a RSA (*Respiratory Sinus Arrhythmia*). Em repouso, o ritmo cardíaco aumenta com a inspiração e diminui com a expiração. Este fenómeno está relacionado com o mecanismo anterior, o barorreflexo arterial, modulando a actividade vagal eferente. Devido à distensão dos pulmões durante a inspiração, o nervo vago é excitado. Devido ao aumento de actividade vagal aferente a actividade vagal eferente e, por conseguinte, a actividade simpática, é reduzida, aumentando o ritmo cardíaco. O processo é o inverso no caso da expiração: a actividade vagal aferente é reduzida, levando a uma diminuição no ritmo cardíaco.

Para além do controlo autonómico do ritmo cardíaco, existem substâncias humorais que podem afectar a função cardiovascular, exercendo influência directa nos vasos sanguíneos e cardíacos ou através da alteração do volume sanguíneo. As principais substâncias de controlo incluem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, catecolaminas como a dopamina, ou outras substâncias como o estrogénio, a insulina ou hormonas de crescimento [18].

2.3 HRV e os estágios do sono

O sono não é um estado simplesmente definido pela necessidade do corpo estar em repouso para despoletar a regulação metabólica. É caracterizado por mudanças importantes na modulação autónoma da actividade cardiovascular, que influenciam os tecidos cardíacos e controlam a oscilação do intervalo entre batimentos consecutivos, isto é, a HRV [10]. Conforme foi descrito no capítulo anterior, os diferentes mecanismos de regulação do ritmo cardíaco estão largamente dependentes da actividade do sistema nervoso autónomo. O conceito de balanço simpato-vagal, embora não esteja muito bem definido, reflecte o estado autónomo resultante da influência a que o nodo sinoatrial está sujeito por parte dos sistemas simpático e parassimpático [22]. Contudo, tem surgido alguma controvérsia sobre o real efeito do sistema nervoso autónomo na modulação do ritmo cardíaco. Eckberg afirma que não há uma fundamentação fisiológica para a interacção constante e para a reciprocidade entre a actividade simpática e parassimpática [23]. Goldstein afirma que a componente de baixa frequência da análise espectral da HRV (ver Capítulo 2.4.2) não é uma medida do tónus simpático mas da função dos barorreceptores já descrita anteriormente [24]. Altimiras afirma que os métodos que contradizem a existência de um mecanismo de medição do balanço simpatovagal são reducionistas e introduzem perturbações que isolam diferentes componentes do sistema em vez de estudar o sistema como um todo. A variabilidade do ritmo cardíaco reflecte o resultado de um sistema complexo que inclui componentes harmónicas e não harmónicas de origem fisiológica [25].

Em diferentes estágios do sono, os processos de regulação do organismo de que é responsável o sistema nervoso autónomo variam consideravelmente, exercendo influência mista sobre a função cardíaca. É possível, então, inferir que diferentes estágios do sono têm reflexos na variação do ritmo cardíaco [13][14]. Os testes efectuados apontam para um domínio parassimpático e uma redução no tónus eferente simpático durante o sono NREM, registando um decréscimo no ritmo cardíaco e para uma modulação simpática acentuada, com flutuações notáveis no balanço simpato-vagal durante o sono REM, verificando-se que o ritmo cardíaco aumenta neste estado.

2.3.1 Arquitectura do sono

Os estágios do sono dividem-se em 5: um estágio denominado REM (*Rapid Eye Movement*) e quatro estágios denominados NREM1-4 (*Non-Rapid Eye Movement*). Geralmente os estágios de sono são identificados recorrendo a sinais do electroencefalograma (EEG), mas

também ao electrooculograma (EOG) e ao electromiograma (EMG). Estes sinais são marcados visualmente como pertencendo a um determinado estágio em períodos de 30 segundos, de acordo com regras específicas, produzindo um hipnograma, construído conforme se pode observar na Fig. 5. Até 2007 o padrão para classificação de estágios de sono era o manual de Rechtschaffen e Kales [28], até que o trabalho da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) veio definir os novos padrões actualizados [29]. As principais alterações consistem na inclusão de eventos cardíacos, respiratórios, de movimento e de excitação, para além da passagem de 4 estágios NREM para 3, formando os estágios 3 e 4 um único estágio.

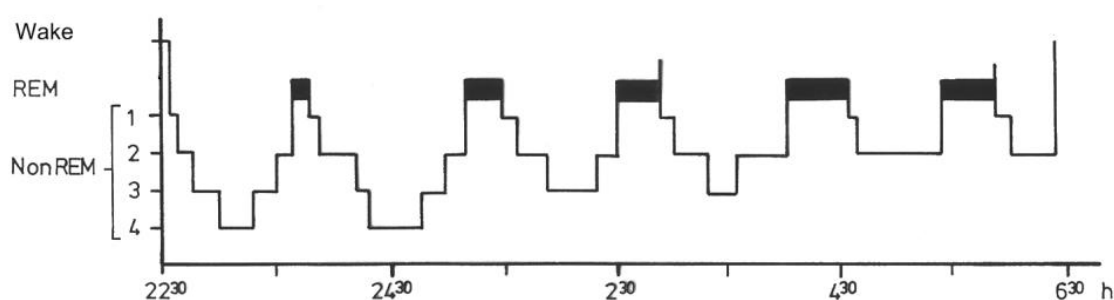


Fig. 5: Hipnograma de um voluntário saudável [6].

Uma noite de sono típica para um sujeito saudável deverá seguir os seguintes estágios: W -> N1 -> N2 -> N3 -> N2 -> REM. Estes estágios repetir-se-ão ciclicamente, com a duração de cada estágio a alterar ligeiramente ao longo da noite, conforme o ciclo de sono. No manual da AASM os critérios são exclusivamente com base nos sinais EEG, EOG e EMG, não havendo um critério único e específico para a classificação dos estágios do sono com base no ECG.

O estágio W (*Wake*), representa o estado acordado, que inclui desde o estado desperto até ao estado sonolento. A maioria dos sujeitos com os olhos fechados vai demonstrar um padrão alfa no EEG, no intervalo 8 – 13 Hz. Com olhos abertos pode registar-se uma actividade cerebral de baixa voltagem, com frequência entre o padrão alfa e beta. O EOG pode demonstrar movimentos oculares ou piscar de olhos intermitente, consoante o estado de alerta do sujeito. O EMG é de amplitude variável, mas é geralmente superior que durante os estágios de sono.

O estágio N1 (NREM 1) é geralmente o início do período de sono, sendo acompanhado de movimentos oculares lentos e de uma ilusão de consciência por parte dos sujeitos, que pensam estar despertos. Neste estágio surge actividade EEG de padrão teta, no intervalo 4 – 7 Hz. Podem surgir alguns fenómenos excitatórios que conduzem o sujeito de novo ao estágio W, como a mioclonia nocturna, caracterizada por um sobressalto ou uma contracção repentina [30].

O estágio N2 (NREM 2) caracteriza-se por um estado de inconsciência completa e de uma muito rara ocorrência de sonhos, com frequências cardíacas e respiratórias mais baixas que nos

estágios anteriores. Nota-se o aparecimento de *sleep spindles*, ou fusos de sono, e de ondas EEG do complexo K, conforme se pode ver na Fig. 6. A actividade EEG encontra-se no intervalo 11 – 16 Hz e não há registo de movimentos oculares.

O estágio N3 (NREM 3) é um estado de sono profundo, também conhecido por SWS (*Slow Wave Sleep*). Neste estágio, as ondas EEG têm uma amplitude grande e uma frequência no intervalo 0.5 – 2 Hz, na região delta. É mais frequente a ocorrência de sonhos e a actividade cardíaca e respiratória é mais baixa em comparação com outros estágios NREM. Há uma frequência maior de parassónias neste estágio [30][31]. Pode-se observar um estado de hipotonia, com o tónus muscular baixo.

O estágio R (REM) é um estado de sono activo, com características semelhantes ao estado acordado. As ondas EEG são de amplitude baixa e frequência variável, com movimento ocular rápido. Há também uma paralisia quase total, inibindo os movimentos corporais, denominada de atonia muscular ou atonia REM. É neste estágio que ocorrem a maioria dos sonhos. O estágio REM é também chamado de estágio paradoxal devido às semelhanças com o estágio W na actividade neuronal.

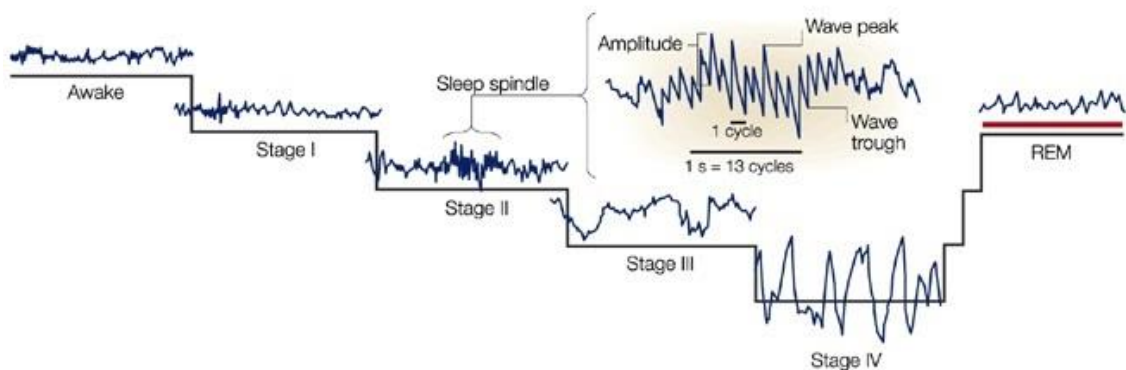


Fig. 6: Ondas EEG para os diferentes estágios do sono. Adaptado de [32]

Existe extensa bibliografia que utiliza a análise da HRV para distinguir entre os diferentes estágios do sono. Na Fig. 7 pode-se observar uma definição visual dos intervalos RR, que constituem a base de um sinal de HRV. A Fig. 8 apresenta a componente temporal e espectral de um sinal de HRV nos diferentes estágios. Estas componentes são consideradas o *ground truth*, pois uma simples análise visual permite distinguir perfeitamente entre os diferentes estágios.

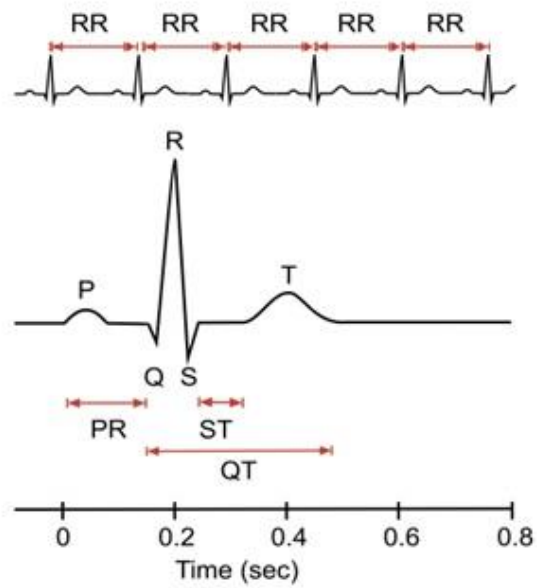


Fig. 7: Componentes do electrocardiograma. Em cima estão representados várias ondas correspondentes aos batimentos cardíacos, onde está indicado também a medida quantitativa de um intervalo RR, em segundos, definido pelo intervalo temporal entre dois picos R. Adaptado de: [18].

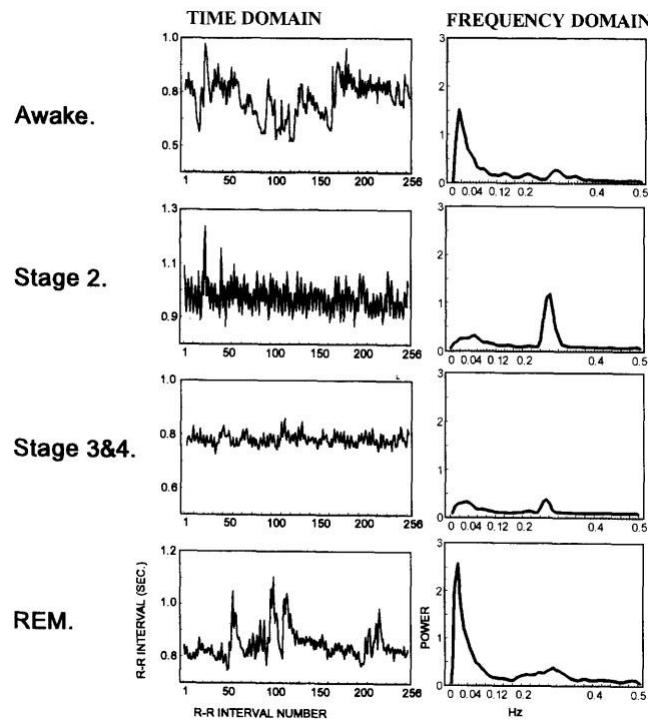


Fig. 8: Sequência de intervalos RR e PSD de um sinal HRV. Na esquerda estão as sequências de intervalos RR. Na direita estão os gráficos PSD para o mesmo conjunto de intervalos RR. A legenda mais à esquerda indica o estágio de sono [33].

A análise do sinal RRI no domínio do tempo e da frequência é predominante nos estudos efectuados [26],[27]. Nos capítulos seguintes ir-se-ão estudar as relações entre os estágios de sono e as medidas dos intervalos RR, sendo depois comparados com o *ground truth* estabelecido pela Fig. 8.

2.4 Medidas HRV relevantes para a determinação dos estágios do sono

Conforme visto no capítulo anterior, a análise da HRV é relevante para a determinação dos estágios do sono, devido à capacidade de inferir sobre a modulação autónoma do ritmo cardíaco através de medidas estatísticas, espectrais ou longas correlações temporais. Existe um conjunto alargado de medidas com base na HRV, dependentes ou independentes de efeitos de escala, estudadas com o objectivo de desenvolver medidas não invasivas de avaliação da função cardiovascular.

2.4.1 Medidas do domínio temporal

As medidas da HRV mais triviais serão as medidas estatísticas resultantes da análise no domínio temporal, como a média, máximo, mínimo e desvio padrão. Através desta análise é possível determinar em qualquer instante o ritmo cardíaco ou o intervalo entre batimentos cardíacos. Na observação de um electrocardiograma determinam-se os intervalos RR ou NN (os intervalos entre picos R do complexo QRS que correspondam realmente à despolarização do nodo sinoatrial).

No tratamento estatístico destes dados, deve-se ter em consideração a diferença entre as medidas obtidas directamente dos intervalos RR das medidas resultantes da diferença entre os mesmos intervalos.

O European Heart Journal considera, como métodos de estatística descritiva da HRV, que se usem quatro medidas para uso generalizado em estudos clínicos: duas que indexam a HRV global, uma que estima a HRV a curto prazo e outra que estima a HRV a longo prazo [9]. As medidas que estimam a HRV global são: a) o *desvio padrão de todos os períodos cardíacos normais* (*SDNN*) e b) o *índice triangular* (*TINN*). Este último mede a dispersão dos intervalos RR em torno do valor modal, expresso pela razão entre o número total de intervalos RR e o número de intervalos RR pertencentes a uma determinada classe modal. A medida recomendada para estimar a HRV a curto prazo é a *raíz das diferenças sucessivas entre intervalos RR adjacentes* (*RMSSD*). Por último, o *desvio padrão da média dos intervalos RR para cada época de 5 minutos* serve como uma estimativa da HRV a longo prazo (*SDANN*). Uma outra medida relevante para analisar a HRV a curto prazo é a *percentagem de intervalos sucessivos com uma diferença temporal absoluta entre si superior a 50ms* (*pNN50*). As medidas aqui apresentadas podem estar sujeitas à influência de *outliers*, tipicamente presentes em sinais ECG reais. Para além destas

medidas, podem-se considerar outras medidas, invariantes a outliers, baseadas na análise temporal da HRV: a *distância entre o primeiro e o terceiro quartil (IQR)*, a *média dos desvios absolutos* em relação ao valor central (*MAD*) e a *mediana* de cada época [17].

2.4.2 Medidas do domínio espectral

Um outro conjunto de medidas é a análise espectral da HRV. A PSD (*Power Spectral Density*) permite-nos obter informações sobre a distribuição da quantidade de potência em função da frequência. De notar que, independentemente do método utilizado, apenas uma estimativa poderá ser obtida deste espectro de frequências através dos algoritmos adequados.

As componentes espectrais distinguem-se pela sua banda de frequências, cujos intervalos são os tipicamente considerados para a análise da HRV. A primeira, VLF (*Very Low Frequency*) ou muito baixa frequência, caracteriza a banda dos 0.003 Hz – 0.04 Hz. Os seus efeitos fisiológicos não estão muito bem definidos mas aparentam estar relacionados com mecanismos de regulação que não podem ser estudados nos intervalos temporais tipicamente considerados para a análise espectral da HRV [10]. A segunda, LF (*Low Frequency*), corresponde à banda dos 0.04 Hz - 0.15 Hz. É caracterizado por modulações simpáticas e parassimpáticas, embora seja de salientar que esta é uma questão que levanta alguma controvérsia, com alguma da literatura a atribuir particular responsabilidade às flutuações do tráfico simpático ao nodo SA, como já referido. Entende-se que esta banda de frequência está relacionada também com flutuações síncronas na pressão sanguínea, denominadas de ondas Mayer [34]. A última componente, HF (*High Frequency*) ou alta frequência, constitui a banda 0.15 Hz - 0.4 Hz. É mediada largamente pela inervação vagal do nodo SA. É considerado um indicador da função vagal cardíaca. É nesta banda que é detectável o ritmo respiratório, através da cíclica RSA, que possui valores em torno dos 0.30 Hz. Estas bandas de frequência podem ser observadas na Fig. 9, representante do gráfico da PSD de um segmento de 30 segundos.

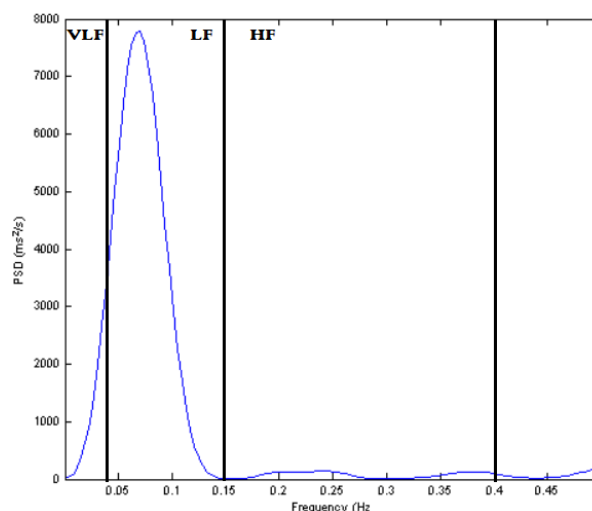


Fig. 9: PSD de um segmento de 30 segundos. As barras verticais, nas frequências 0.04 Hz, 0.15 Hz e 0.4 Hz indicam a separação entre as bandas de frequência.

Existe ainda uma componente ULF (*Ultra Low Frequency*), ou ultra baixa frequência, constituindo a banda 0 Hz - 0.003 Hz, embora esta banda seja ignorada por três motivos. O primeiro é que o segmento de tempo a analisar teria que ser longo o suficiente para se inferir sobre a influência desta banda de frequências. O segundo motivo prende-se com a falta de documentação que valide esta banda de frequências como sendo relevante para a análise da HRV. O terceiro motivo é que as técnicas de remoção de tendências lineares invalida a informação presente nesta banda de frequência.

Neste contexto, o cálculo da PSD permite-nos obter as seguintes medidas: a *densidade espectral total e nas componentes VLF, LF e HF e relativas percentagens, a frequência do pico* de maior intensidade nas bandas VLF, LF e HF e as componentes normalizadas de LF e HF (isto é, retirando a contribuição da banda VLF). A relação entre a densidade espectral da banda LF e da banda HF é vista como um marcador importante do balanço simpato-vagal descrito anteriormente, estando representado pela medida LF/HF, dada pelos valores absolutos de LF e HF.

2.4.3 Medidas de complexidade

O domínio não linear é particularmente importante na análise da HRV. Devido ao complexo sistema que domina os estágios do sono e os processos regulatórios, existe uma enorme correlação entre o batimento cardíaco e operações de sistemas não lineares dinâmicos como modelos de sistemas hemodinâmicos, electrofisiológicos ou, como já visto, devido a processos de regulação do sistema nervoso autónomo e central.

O conceito de fractal é associado a sistemas geométricos com uma estrutura que exhibe duas propriedades: a auto-similaridade, isto é, a decomposição de um sistema em sub-sistemas

que são estatisticamente semelhantes ao sistema original; e ter uma dimensão fractal, que se entende por ser invariante à escala.

As medidas lineares e espectrais da HRV caracterizam-na segundo uma escala de tempo ou frequência. A DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*) é usada para quantificar as propriedades fractais de sinais de ritmo cardíaco em curtos intervalos, isto é, quantificar a estrutura e a complexidade independentemente da escala. São estudadas as correlações numa larga escala temporal, sendo importante que os dados a analisar estejam desprovidos de tendências, que são causadas por efeitos externos e em nada estão relacionadas com as correlações a larga escala. A vantagem da DFA neste sentido é que é capaz de eliminar tendências de ordens diferentes, permitindo inferir sobre a variância natural do ritmo cardíaco.

O gráfico de Poincaré, outra medida de carácter não linear, é uma representação geométrica da série temporal, representada por um gráfico dos intervalos RR sucessivos. Pretende avaliar a dinâmica da HRV entre batimentos sucessivos, permitindo observar acelerações e desacelerações no ritmo cardíaco. A sua visualização corresponde a uma elipse, cuja linha de identidade e a sua ortogonal são denominadas de descritores (*SD – Standard Descriptors*), que caracterizam a assimetria deste gráfico e são as características usadas para efeitos de classificação.

3. Métodos

Neste capítulo descrevem-se os processos convencionados para a análise HRV, bem como aqueles seguidos no intuito desta tese. É feita uma descrição das bases de dados utilizadas. Os processos de aquisição dos intervalos RR a partir da detecção dos complexos QRS e a filtragem necessária dos mesmos são descritos no capítulo 3.2 e 3.3. Os capítulos 3.4 a 3.7 apresentam os métodos de análise HRV. No capítulo 3.8 é feita uma análise aos algoritmos de classificação abordados no âmbito desta tese, sublinhando as diferenças entre cada um. O capítulo 3.9 descreve uma sessão de utilização do programa, incluindo a detecção dos complexos QRS, a análise dos dados e a computação do hipnograma. No capítulo 3.10 apresentam-se alguns testes realizados com o programa em duas formas distintas de classificação: uma em que são recolhidos os dados de vários pacientes para classificar um outro paciente, outro em que são utilizados dados do paciente de sessões anteriores, ou de parte da sessão, para classificar outras sessões de sono, ou o restante da sessão. São ainda analisadas variadas situações clínicas, onde se incluem pacientes com um sono regular, pacientes que não contém sono profundo, entre outros. Este capítulo termina com uma avaliação aos pressupostos da tese e ao sucesso ou insucesso dos algoritmos utilizados.

Na Fig. 10 está representado um fluxograma com os passos de processamento do programa.

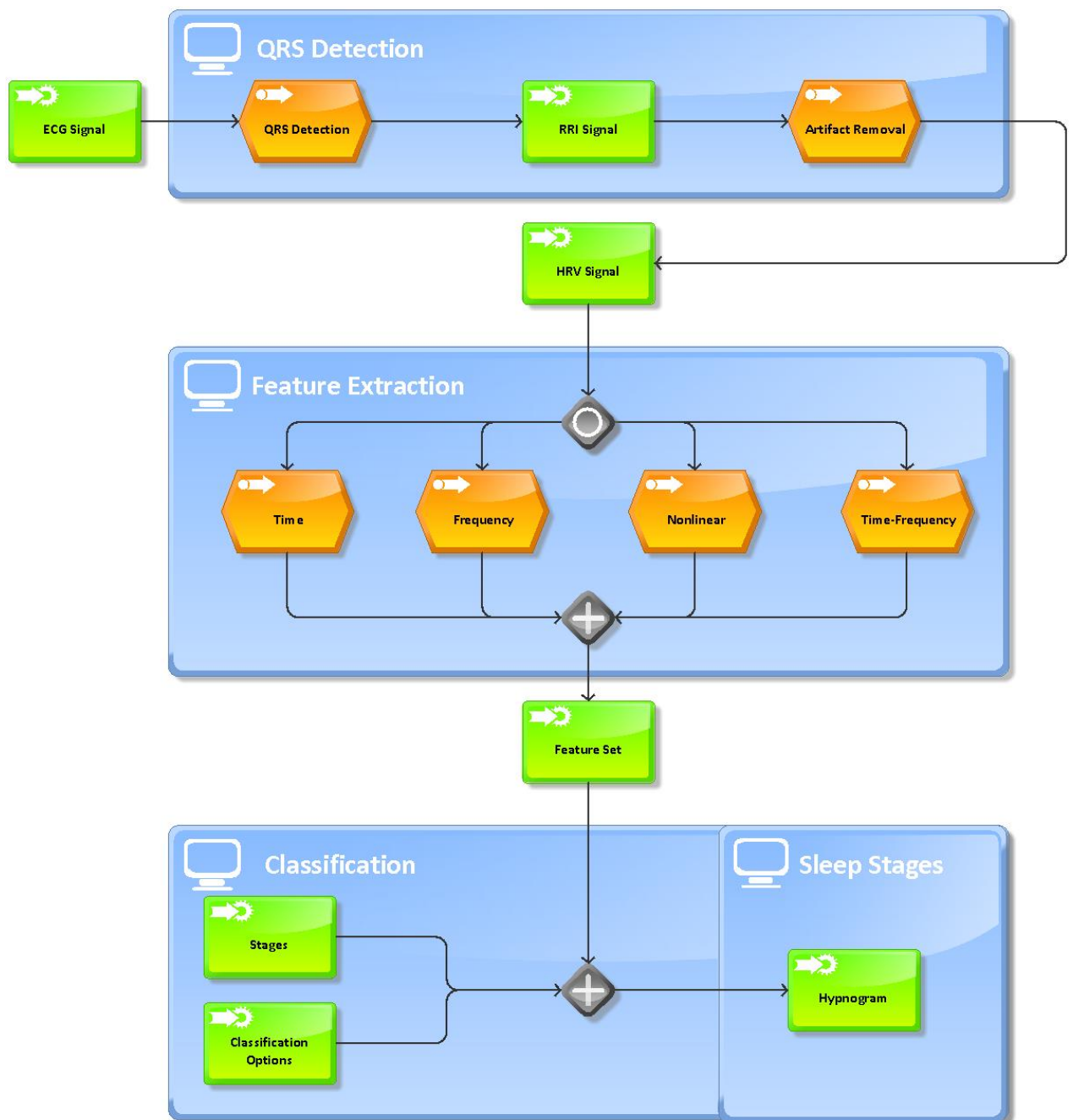


Fig. 10: Fluxograma das etapas de processamento do programa.

3.1 Bases de dados

Para este estudo foi considerada uma base de dados de registos polissonográficos, a SHHS (*Sleep Heart Health Study*), que contém registos de mais de 6440 pacientes. Foi feita uma selecção dos pacientes que inclui as restrições apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Descrição das variáveis utilizadas para limitar a selecção dos sujeitos. Os valores das condições podem ser lógicos (0 ou 1), podem ser um valor limite ou um valor fixo [35].

Variável	Condição	Valor
ai_all	<i>Arousal Index</i>	< 10
Rdi0p	<i>Overall RDI all oxygen desaturations</i>	< 20
rdisn	<i>PSG Scoring Notes (SHHS1): RDI as assessed by scorer</i>	< 5
restAn1	<i>PSG Scoring Notes (SHHS1): Was entire record scored</i>	1
Hrov150	<i>PSG Quality Assessment (SHHS2): Medical Alert - HR > 150</i>	0
Hrund30	<i>PSG Quality Assessment (SHHS2): Medical Alert - HR < 30</i>	0
oxyund70	<i>PSG Quality Assessment (SHHS2): Medical Alert - SaO2 < 70</i>	0
AHlov50	<i>PSG Quality Assessment (SHHS2): Medical Alert - AHI > 50</i>	0
prerdi	<i>PSG Quality Assessment (SHHS1): Preliminary RDI</i>	< 5
HF15	<i>MD Reported Heart Failure (SHHS1)</i>	0
Pacem15	<i>History of Pacemaker (SHHS1)</i>	0
crbron15	<i>History of Chronic Bronchitis (SHHS1)</i>	0
asthma15	<i>History of Asthma (SHHS1)</i>	0
asth1215	<i>Asthma attack in last 12 months (SHHS1)</i>	0
smknow15	<i>Health Interview (SHHS1): now smoke cigarettes</i>	0
HTNDerv_s1	<i>Hypertension (SHHS1)</i>	0
bmi_s1	<i>BMI (SHHS1)</i>	< 30
Hrqual	<i>Quality of the heart rate signal</i>	4
SLP_EFF	<i>Sleep Efficiency</i>	85 %

Com estas restrições ficou-se com um conjunto de 47 pacientes, dos quais foram escolhidos 20 com base na qualidade do sinal e na inexistência de ruído. Como o objectivo principal desta tese não inclui um tratamento robusto do sinal para o eliminar de ruído, foram escolhidos aqueles com melhor qualidade. Esta base de dados consiste então em gravações de 10 pacientes, dos quais 4 são do sexo masculino e 6 são do sexo feminino. Nos pacientes do sexo feminino a idade média é de 51.6 anos (idades entre os 43 e 78 anos) e o peso médio de 61.80 Kg (peso entre 59.2 Kg e 66.6 Kg). Nos pacientes do sexo masculino a idade média é de 44.5 anos (idade entre 41 e 52 anos) e o peso médio de 75.78 Kg (peso entre 67.6 Kg e 92.4 Kg). As gravações foram efectuadas no primeiro ciclo de ensaios clínicos, realizado entre 1995 e 1998 e têm uma sessão de sono média de 6 horas e 41 minutos (duração entre 5h42m e 7h25m), excluindo os períodos acordados, resultando num total de 9361 períodos. Este estudo foi inicialmente desenhado para determinar se a respiração irregular durante o sono poderia ser um factor de risco de doenças cardíacas, acidentes vasculares cerebrais e hipertensão, entre outros.

Foi ainda considerada uma base de dados de registos polissonográficos, a MIT-BIH PSG [36], que consiste em 16 gravações a partir de 60 pacientes do sexo masculino com idade média de 40 anos (idades entre 32 e 56 anos) e peso médio de 119 Kg (peso entre 89 Kg e 152 Kg). Os pacientes foram observados no laboratório de sono do Hospital Beth Israel, em Boston, na década de 1970. A duração média destas gravações é de 5h20m (gravações entre 1h17m e 6h30m). O objectivo desta base de dados era estudar os efeitos da técnica CPAP - *Constant Positive Airway Pressure* ou Pressão Contínua Positiva das Vias Respiratórias - no tratamento de pacientes que sofrem de patologias relacionadas com a obstrução das vias respiratórias. Contudo o impacto desta na comunidade científica que estuda os padrões de sono e patologias relacionadas tem sido inestimável, sendo uma das bases de dados mais utilizadas em publicações do género.

É de notar que na base de dados MIT-BIH PSG muitos dos registos estão marcados por períodos de ausência de sinal e de ruído elevado. Por se entender que, por um lado, os sinais devem ser o mais reais possível (e por isso não é recomendável a eliminação de períodos da gravação, onde continua a haver a marcação manual dos estágios do sono) e que, por outro lado, se procura desenvolver um sistema o mais eficiente possível, a escolha da base de dados a utilizar recaiu sobre a do *Sleep Heart Health Study*.

Estas bases de dados possuem anotações dos estágios de sono, marcadas visualmente com o auxílio de um perito, e que servirão como *ground truth* para avaliação de desempenho. Os sinais extraídos foram os sinais ECG, os sinais de HRV e as anotações dos estágios de sono, no caso da MIT-BIH e os sinais ECG e anotações dos estágios de sono no caso da SHHS.

SLEEPS – Um software para a classificação automática dos estágios do sono usando a
variação do ritmo cardíaco | 2015

3.2 Detecção dos complexos QRS

A detecção dos complexos QRS é o primeiro módulo e o mais importante de todo o pré-processamento. É necessário um sistema de detecção robusto e capaz de corrigir eventuais erros ou não-detecções. O algoritmo de Pan-Tompkins [37] é um dos algoritmos mais célebres para esta função, tendo sido implementado em diversos *softwares* e sendo aplicado neste programa. O método descrito por Pan e Tompkins é aqui descrito: o sinal ECG é sujeito a um filtro passa-banda de 5 a 15 Hz para eliminar desvios da *baseline*, ruído da fonte, muscular e outros tipos de ruído. O sinal é então derivado para providenciar informação sobre a monotonia local do sinal. Após isto o sinal é elevado ao quadrado para evidenciar os picos R. No final, ocorre uma integração com uma janela móvel, isto é, uma janela que englobe um determinado número de amostras percorre o sinal todo. Após este procedimento, são obtidos os chamados pontos fiduciais, correspondentes ao limite superior da região crescente no sinal integrado. A partir daqui são aplicados *thresholds* para caracterizar os pontos fiduciais como ruído, complexos QRS ou ondas T. Uma descrição mais completa deste algoritmo pode ser consultado no artigo de Pan e Tompkins, que é tido como o standard nas detecções de complexos QRS, tendo sido citado mais de 2700 vezes e implementado em diversos *softwares*.

Uma variação a este algoritmo é a implementada no *software* Kubios HRV, que consiste nos seguintes passos: o sinal é sujeito a um filtro passa-banda e é imediatamente elevado ao quadrado, sendo sujeito à mesma integração com janela móvel. As regras de decisão incluem um *threshold* de amplitude e um *threshold* temporal, que estipula a distância mínima, fisiologicamente estabelecida, entre dois complexos QRS. Uma novidade é a interpolação do sinal na janela em torno do ponto fiducial a 2000 Hz para melhorar a resolução temporal e permitir uma melhor detecção [38].

No *software* aqui desenvolvido, o algoritmo utilizado tem a seguinte estrutura: é feita uma detecção de picos inicial com um *threshold* temporal e de amplitude pré-definido. Após verificação que o sinal não está invertido e que o número de picos não excede determinados valores, é apresentado o sinal ECG com os picos detectados. Nesta altura é perguntado ao utilizador se deseja fazer correcções manuais nos *thresholds*, ou inverter o sinal. Este processo continua até que o utilizador esteja satisfeito com o resultado obtido. No passo seguinte, é feito um varrimento do sinal para a detecção de *outliers*, cujas regras de detecção se encontram descritas no capítulo seguinte. Após todos os passos descritos são apresentados o sinal ECG com os picos R identificados e o sinal HRV, constituído pela sequência de intervalos RR.

Uma das limitações deste algoritmo é a intervenção manual do utilizador. De facto, este processo necessita de alguma experiência por parte do utilizador, embora a capacidade para interpretar sinais ECG seja fundamental para o cumprimento dos objectivos a que o programa se propõe. Entende-se, portanto, que o utilizador seja proficiente no tratamento de sinais ECG. Uma verdadeira desvantagem que este algoritmo apresenta poderá ser o excesso de fine-tuning: a adaptação excessiva dos *thresholds* para obter um sinal limpo pode levar a que se considerem áreas predominantemente marcadas por ruído como sendo picos R. Por outro lado, um *threshold* não adaptivo pode ter efeitos negativos num sinal ECG com alguma variabilidade na amplitude dos complexos QRS, não sendo imune à detecção de picos P, antes do complexo QRS, o que levaria o software a ignorar o complexo QRS devido ao *threshold* temporal. A Fig. 11 mostra o exemplo de um caso em que o fine-tuning foi excessivo, levando a uma detecção incorrecta.

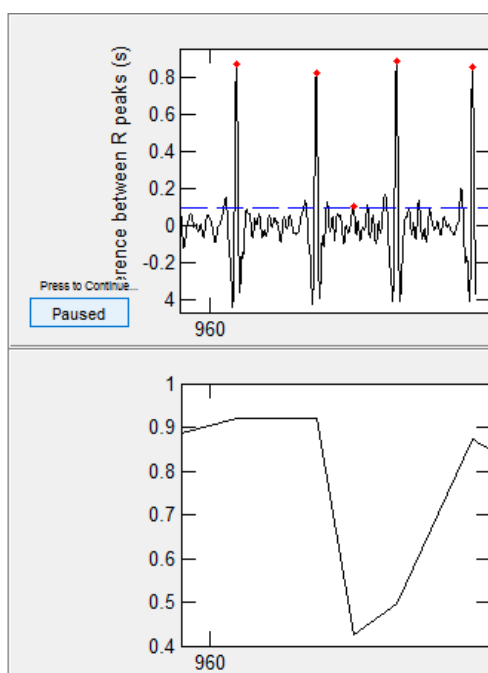


Fig. 11: Exemplo de uma detecção incorrecta de um pico R. Neste caso o *threshold* da amplitude (a linha tracejada a azul) foi definido manualmente para um valor demasiado baixo.

Apesar de todas as desvantagens descritas, o controlo por parte do utilizador permite que o programa seja mais robusto face a sinais ECG com demasiado ruído, com falhas de aquisição, entre outros. Uma implementação do algoritmo de Pan Tompkins sem algum tipo de revisão manual iria em muitos casos distorcer os intervalos RR, o que comprometeria o seu uso como conjunto de treino de um classificador de estágios de sono. É de notar que os algoritmos de correcção dos intervalos RR, também eles sujeitos a controlo manual, permitirão a detecção de todos estes intervalos erróneos e o seu processamento.

O pré-processamento dos intervalos RR é fundamental para reduzir efeitos de ruído do sinal e de eventuais detecções erróneas. Clifford estudou o efeito de batimentos ectópicos – batimentos fora de sítio, extra-sistólicos ou prematuros –, mostrando aumentos na componente de alta frequência e reduções na componente de baixa frequência [20]. Isto provoca uma distorção do já falado rácio LF/HF, considerado como uma medida do balanço simpato vagal e de grande importância na classificação dos estágios do sono. Todas as outras medidas baseadas no cálculo dos intervalos RR também estarão sujeitas a distorções, pelo que o desempenho do classificador pode ficar altamente degradado. Estes intervalos erróneos são fundamentalmente considerados como distorções do sinal que necessitam de ser removidas.

3.3 Pré-Processamento dos intervalos RR

Os intervalos RR, como dito anteriormente, descrevem o intervalo de tempo entre dois picos R do complexo QRS, resultando portanto no intervalo entre dois batimentos cardíacos. Devido à susceptibilidade do ECG ao ruído e à presença de batimentos cardíacos anómalos, ou batimentos ectópicos, é de esperar que nem todos os intervalos RR estejam adequadamente caracterizados. Como tal é necessária a filtragem e o pré-processamento do sinal RR, obedecendo a um conjunto de regras heurísticas e fisiológicas.

Conforme descrito no capítulo anterior, os complexos QRS são detectados com uso a um algoritmo que permite o controlo manual por parte do utilizador. Pressupõe-se que estes dados não estão isentos de valores fora do intervalo fisiologicamente aceitável, ou atípicos, pelo que após a sua detecção é feita a detecção de artefactos, que obedece às seguintes regras: é definido um *threshold* adicional para a detecção de anomalias, sob a forma de percentagem da mediana dos últimos 30 intervalos RR. Caso o intervalo RR em análise ultrapasse este *threshold* num sentido ou noutro, é perguntado ao utilizador se deseja remover este pico R. Findo o varrimento, é apresentado o sinal final ao utilizador. Na Fig. 12 pode-se observar o sinal ECG com os picos R e o sinal RR correspondente.

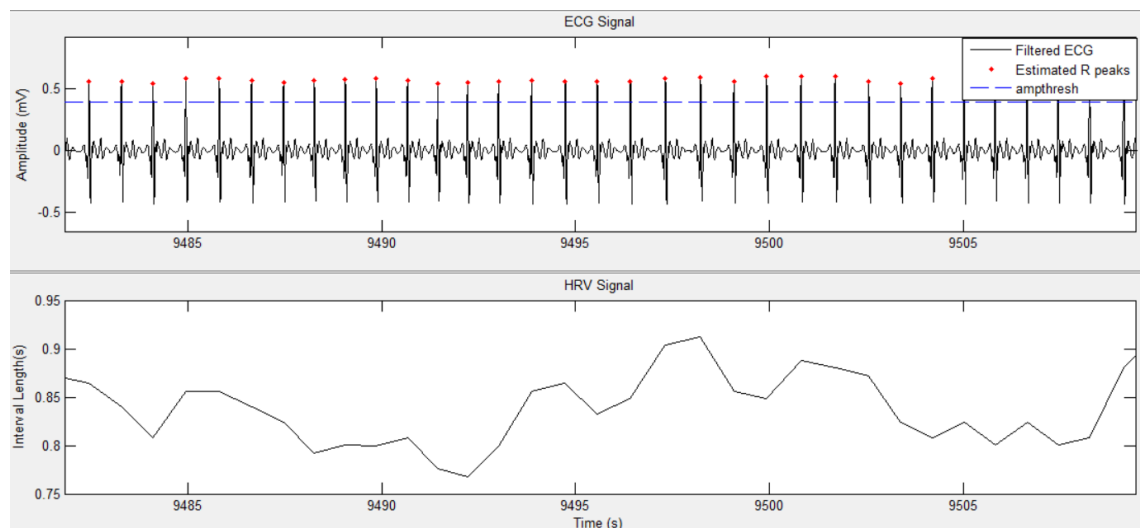


Fig. 12: Gráfico do sinal ECG (em cima) e do sinal HRV (em baixo). No sinal ECG, pode-se verificar a detecção dos picos R, assinalada pelos pontos vermelhos. Em baixo, é reproduzido o sinal que resulta da diferença temporal entre dois picos R consecutivos.

A questão da estacionariedade tem que ser tida em conta. A análise espectral assume que a série de dados é pelo menos fracamente estacionária, isto é, que a média e covariância (primeiro e segundo momento da série de dados) sejam invariantes no tempo. A presença de tendências irregulares ou de baixa frequência pode distorcer as componentes espectrais e levar a más interpretações. Esta é uma questão complexa porque problemas de estacionariedade no ritmo cardíaco podem ser bastante frequentes. O problema da estacionariedade é resolvido removendo as tendências de baixa frequência associadas aos processos biológicos [20], como se pode ver na Fig. 13. Existem na literatura vários métodos de remoção das tendências de baixa frequência: métodos lineares e polinomiais, de wavelets e o método *smoothness priors*.

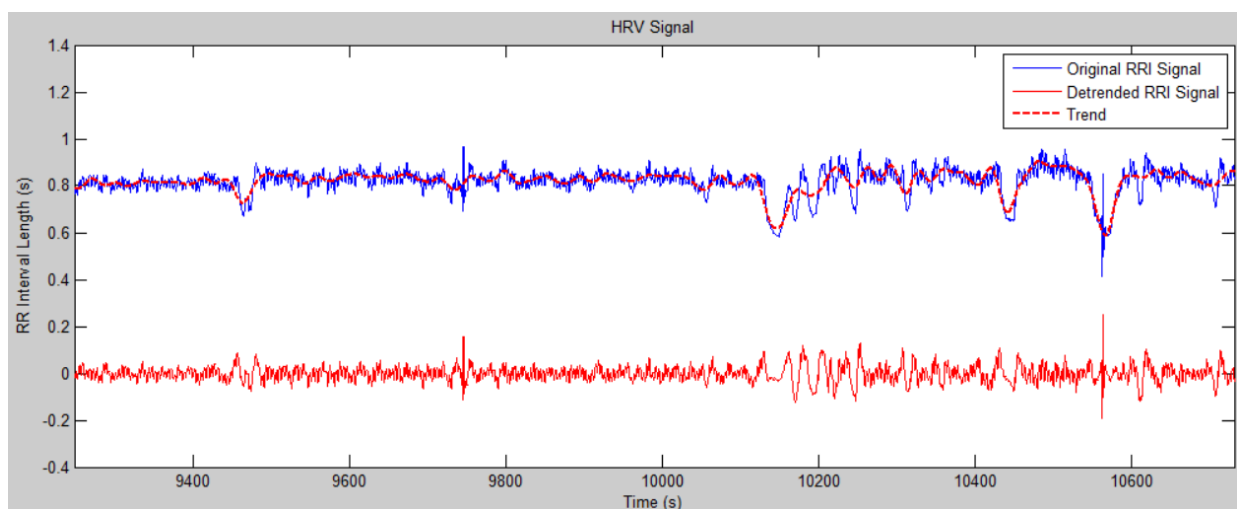


Fig. 13: Diferença entre os intervalos RR (topo) e os mesmos intervalos RR, com a eliminação da tendência de baixa frequência atribuída a mecanismos biológicos (fundo). A linha a tracejado no gráfico superior indica a tendência que foi removida.

3.3.1 Métodos Lineares e Polinomiais

Um dos métodos mais simples, que consiste na remoção do ajuste linear de mínimos quadrados (*Least Squares Fit*). Semelhante ao método linear, o método polinomial consiste na remoção de um ajuste polinomial de segunda ou terceira ordem.

3.3.2 Métodos de wavelet

Os métodos de *wavelet* consistem em decompor a série de dados em coeficientes de aproximação e detalhe usando a Transformada de Wavelet Discreta (DWT), com os coeficientes de detalhe a corresponderem à banda HF e os de aproximação a corresponder à banda LF. O nível mais alto de aproximação corresponde às frequências mais baixas. O método usado

consiste então em reconstruir a banda correspondente ao nível mais alto de aproximação através da DWT inversa. O sinal obtido é a tendência de baixas frequências, que é removida à série de dados. Mais detalhes sobre os métodos de *wavelets* podem ser consultados no capítulo 3.7.

3.3.3 Métodos de *smoothness priors*

Neste método considera-se que a série de dados tem uma componente estacionária ou quase estacionária e uma componente tendencial, aperiódica, ou seja, $z = z_{stat} + z_{trend}$. Pretende-se modelar a componente tendencial com um modelo de observação linear tal que:

$$z_{trend} = H\theta + \nu$$

Onde H é a matriz de observação, θ são os parâmetros de regressão e ν é o erro de observação. O objectivo é estimar os parâmetros através de um procedimento de ajuste de modo que $\hat{z}_{trend} = H\hat{\theta}$ possa ser usado como estimativa da tendência. O método mais usado para estimar $\hat{\theta}$ é o método dos mínimos quadrados, ou *least squares fitting*. Um método mais abrangente para a estimativa de $\hat{\theta}$ é o *regularized least squares fitting*, dado por:

$$\hat{\theta}_\lambda = \underset{\theta}{argmin} \{ \|H\theta - z\|^2 + \lambda^2 \|D_d(H\theta)\|^2 \} \quad (3.3.1)$$

Onde λ é o parâmetro de regularização e D_d indica a aproximação discreta do d-ésimo operador diferencial. As expressões de estimativa podem então ser dadas por:

$$\hat{\theta}_\lambda = (H^T H + \lambda^2 H^T D_d^T D_d H)^{-1} H^T z \quad (3.3.2)$$

$$\hat{z}_{trend} = H\hat{\theta}_\lambda \quad (3.3.3)$$

Este parâmetro de regularização pode ser controlado pelo valor de λ , que define frequências de corte proporcionais à frequência de amostragem, como se pode ver na Fig. 14.

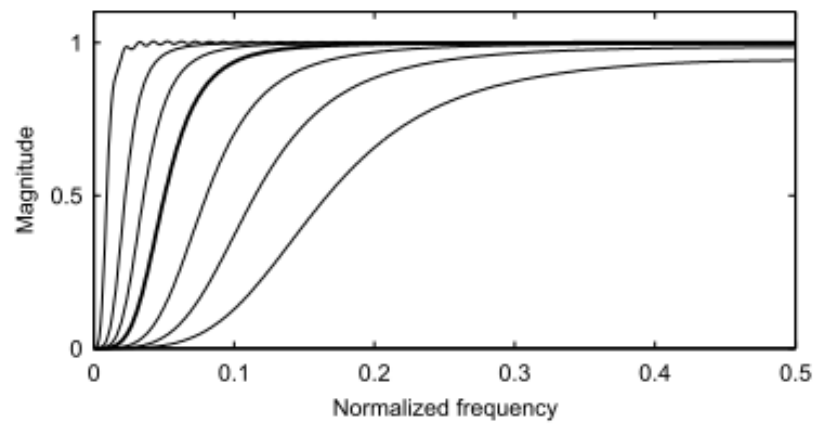


Fig. 14: Respostas em frequência obtidas para $\lambda = 1, 2, 4, 10, 20, 50$ e 300 , respectivamente. As frequências de corte correspondentes são $0.189, 0.132, 0.093, 0.059, 0.041, 0.025$ e 0.011 . Retirado de [39]

3.4 Análise Temporal

Através da sequência de intervalos RR obtidos, podem-se retirar algumas medidas estatísticas. Os exemplos mais comuns serão a média, os valores máximos e mínimos, a mediana e o desvio padrão.

Foi retirado um outro conjunto de medidas do domínio temporal, englobado no objectivo de produzir medidas que fossem invariantes a *outliers* como, por exemplo, um intervalo RR excessivamente longo ou curto. Neste sentido, apresentam-se duas medidas adicionais sugeridas por Yilmaz [17]: a IQR (Inter-Quartile Range), definida como a diferença entre o primeiro e terceiro quartil da distribuição dos intervalos RR, e a MAD (*Mean Absolute Deviation*), dada por:

$$MAD = \overline{|RR - \overline{RR}|}$$
(3.4.1)

Onde RR é a sequência dos intervalos RR. A Fig. 15 mostra-nos o gráfico dos valores médios do ritmo cardíaco em períodos de 30 segundos, para a sessão inteira de sono de um sujeito.

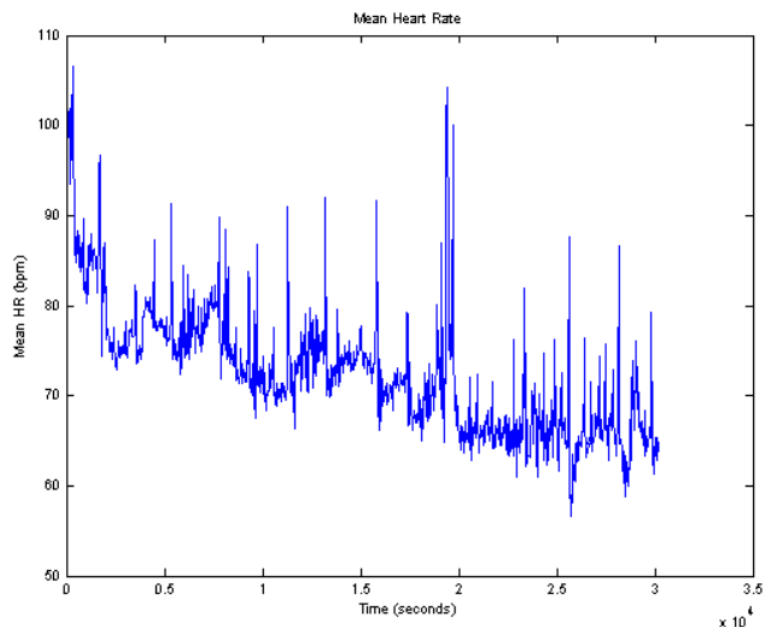


Fig. 15: Exemplo de um gráfico dos valores médios do ritmo cardíaco. Cada ponto no gráfico representa um período de 30 segundos, no qual é calculado o ritmo cardíaco médio para esse mesmo período.

Na tabela 2 pode-se observar os resultados médios obtidos para cada estágio de sono no domínio temporal. Para cada período de 30 segundos são calculados, do conjunto dos intervalos RR que o compõem, os valores apresentados na primeira coluna da tabela.

Tabela 2: Valores médios e respectivos desvios-padrão das medidas temporais obtidas para cada estágio do sono, no modelo tradicional *Wake/Light/Deep/REM*

Measure	Wake	Light	Deep	REM
Max	960 ± 145	1032 ± 101	991 ± 65	1005 ± 97
Min	750 ± 107	842 ± 79	836 ± 48	830 ± 68
Mean	839 ± 92	928 ± 66	906 ± 39	908 ± 63
Median	835 ± 93	926 ± 69	904 ± 40	907 ± 64
SDNN	48 ± 32	44 ± 25	36 ± 15	42 ± 25
IQR	61 ± 45	61 ± 37	50 ± 22	58 ± 38
MAD	38 ± 26	36 ± 20	29 ± 12	34 ± 20
NNx	2.3 ± 4.5	1.6 ± 3.2	1.0 ± 1.7	0.8 ± 2.1
RMSSD	13.1 ± 10.9	11.9 ± 7.0	10.0 ± 4.0	9.4 ± 5.9

3.5 Análise Espectral

Os intervalos RR podem ser vistos como uma série de amostras não uniformemente distribuídas. A análise espectral por intermédio da transformada de Fourier discreta requer uma série de amostras uniformemente distribuídas. Torna-se, portanto, necessário, fazer uma interpolação das amostras para obter uma série adequada à análise espectral. A escolha da frequência de interpolação é essencial. Uma frequência mais baixa resultará em perdas de informação, embora reduza o tempo de processamento e a dimensão dos dados.

Estudos demonstraram que a escolha da frequência de amostragem, embora arbitrária, é geralmente de 4 Hz [11]. Esta frequência de amostragem permite representar correctamente a regulação do sistema nervoso autónomo, uma vez que permite computar estimativas espectrais entre DC e 1Hz, representando a banda de frequências onde o sistema nervoso autónomo actua.

As flutuações no ritmo cardíaco podem ser quantificadas calculando a PSD (*Power Spectrum Density*), que se representa pela potência do sinal em função da frequência, sendo possível estimar informação sobre a potência de uma determinada banda de frequência. Como referido anteriormente, as bandas de frequência consideradas de interesse para a análise da variação do ritmo cardíaco são a gama de muito baixa frequência, VLF, a gama de baixa frequência, LF, e a gama de alta frequência, HF.

Embora não exista de acordo com a literatura [40] um método preferido para realizar a análise espectral recomenda-se o uso, quer de métodos paramétricos, quer de métodos não paramétricos, para inferir sobre as componentes espectrais do sinal. Os métodos mais populares no cálculo da PSD são baseados em Transformadas de Fourier ou na Modelação Autoregressiva (AR - *Autoregressive*) [11].

Apresentam-se de seguida três métodos utilizados para efectuar a análise espectral. Estes são o método de Welch, de Burg e de Lomb-Scargle. O método de Lomb-Scargle, cuja descrição se seguirá, é o único dos três que não necessita que as amostras estejam linearmente espaçadas, não sendo necessário nenhum tipo de interpolação do sinal.

3.5.1 Método de Welch

Antes de descrever o método de Welch, é necessário perceber como funciona a Transformada de Fourier Discreta (DFT - *Discrete Fourier Transform*).

Considere-se uma variável X medida numa série de tempos $t_j = n$ igualmente espaçados. O n ésimo ponto DFT de uma variável aleatória $X(n)$ é dado por:

$$DFT_x(f) = \sum_{n=1}^N X(n) e^{-i2\pi f n} \quad (3.5.1)$$

onde $\omega = 2\pi f$ é a frequência angular.

O periodograma é uma estimativa da PSD e é dado por:

$$P(f) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=0}^{N-1} X(n) e^{-i2\pi f k/L} \right|^2 \quad k = 0, 1, \dots, L-1 \quad (3.5.2)$$

A DFT de um sinal tem dimensões finitas e assume que este é periódico. Como um sinal de dimensão finita raramente é periódico nos seus limites, a potência do sinal no periodograma vai aparecer em outras frequências. Este fenómeno é denominado de vazamento espectral (*spectral leakage*). Para minimizar os efeitos do vazamento espectral utiliza-se uma janela de Hanning no cálculo da DFT, resultando na seguinte expressão:

$$P_M(f) = \frac{1}{MU} \left| \sum_{n=0}^{M-1} X(n) w(n) e^{-i2\pi f n} \right|^2 \quad k = 0, 1, \dots, L-1 \quad (3.5.3)$$

Onde $U = \frac{1}{M} \sum_{n=0}^{M-1} w^2(n)$ e $w(n)$ é a janela de Hanning. Com vista a reduzir a variância, a série de dados é depois dividida em N segmentos sobrepostos. Para cada um destes segmentos será calculado o periodograma indicado em (3.5.3), sendo depois calculada a média da PSD. A densidade espectral pelo método de Welch é então dada por:

$$P_W(f) = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} P_{M,i}(f) \quad (3.5.4)$$

3.5.2 Método de Burg

Este é um método paramétrico, de modelação autoregressiva, que difere dos métodos não-paramétricos como o método de Welch no sentido em que tentam modelar os dados em vez de estimar a PSD directamente. O método de Burg é o mais comum na análise da HRV.

O espectro de potência de um processo autoregressivo de ordem p é dado por:

$$P_{Burg}(f) = \frac{1}{f_s} \frac{\varepsilon_p}{\left| 1 + \sum_{k=1}^p \alpha_p(k) e^{-\frac{ik2\pi f}{f_s}} \right|^2} \quad (3.5.5)$$

onde ε_p é o erro dos mínimos quadrados total, e α_p os parâmetros de modelação autoregressiva de Burg. Recomenda-se uma ordem p entre 16 e 20 para a análise HRV de um ser humano reamostrada a 2 - 4 Hz.

3.5.2.3 Método de Lomb-Scargle

Lomb descreveu um método, também conhecido como LSSA (*Least-Squares Spectral Analysis*), que não necessita de utilizar uma série de dados uniformemente espaçada, como é o caso dos métodos anteriores [41]. Estudos demonstram que o seu desempenho é equiparado ao dos métodos autoregressivos ou Transformadas de Fourier quando ausentes de ruído [20]. Na presença de ruído os resultados usando o método de Lomb são mais próximos do caso original que os outros métodos.

O periodograma de Lomb-Scargle de uma variável X medida numa série de tempos t_n arbitrários, isto é, não uniformemente espaçados, é dada por:

$$P_{LS}(f) = \frac{1}{2\sigma^2} \left\{ \frac{\left[\sum_{n=1}^N (X(t_n) - \bar{X}) \cos(w(t_n - \tau)) \right]^2}{\sum_{n=1}^N \cos^2(w(t_n - \tau))} + \frac{\left[\sum_{n=1}^N (X(t_n) - \bar{X}) \sin(w(t_n - \tau)) \right]^2}{\sum_{n=1}^N \sin^2(w(t_n - \tau))} \right\} \quad (3.5.6)$$

onde \bar{X} é a média da variável X , σ^2 é a sua variância e τ é o atraso temporal dependente da frequência, definido de modo a tornar o periodograma insensível a variações temporais. τ é dado por $\tau = \tan^{-1}[(\sum_{n=1}^N \sin(4\pi f t_n))/(\sum_{n=1}^N \cos(4\pi f t_n))]$ e é uma medida de desvio que torna o periodograma invariante ao deslocamento temporal do sinal.

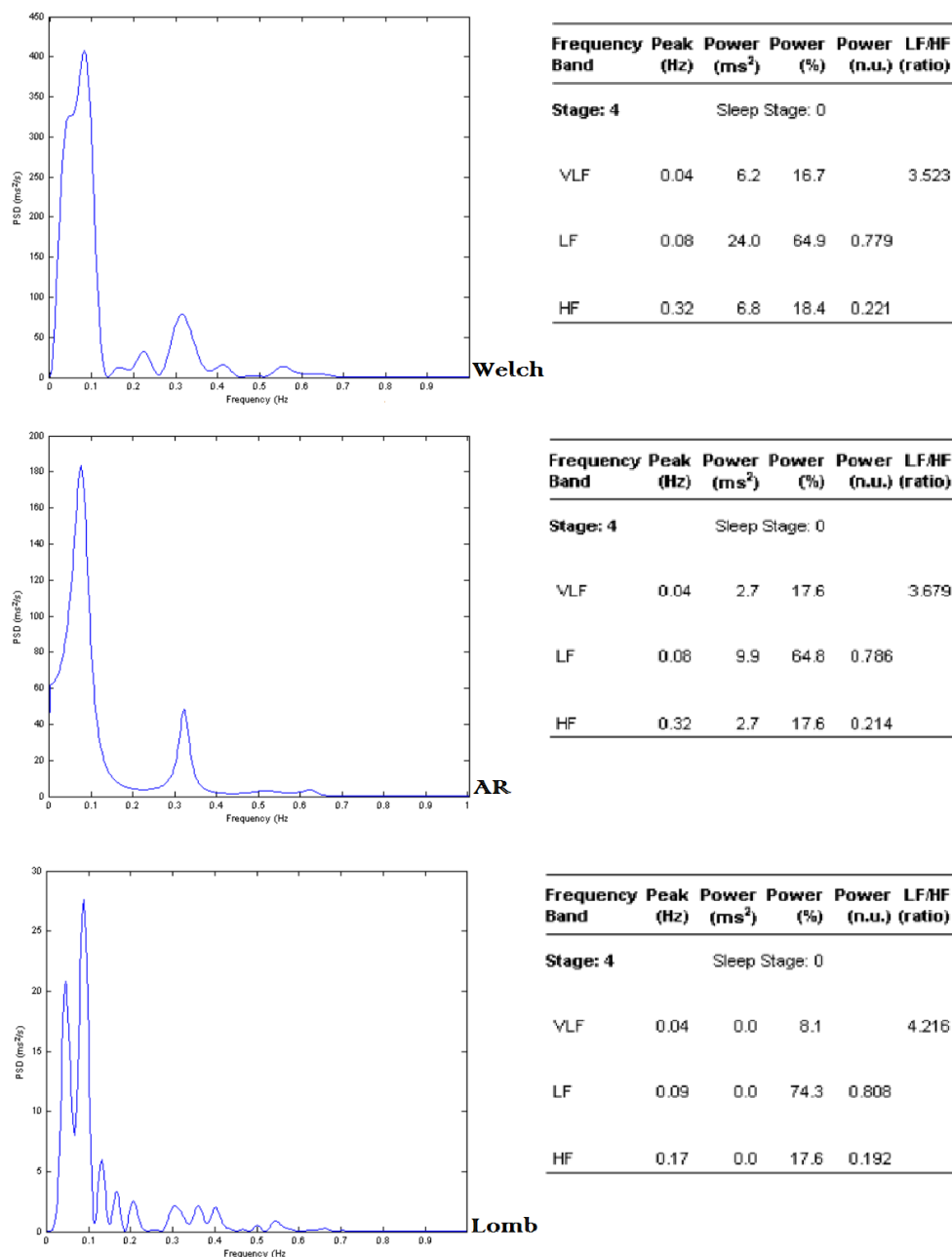


Fig. 16: Gráfico comparativo dos PSD no método de Welch (topo), AR (centro) e Lomb-Scargle (baixo), com as medidas espectrais resultantes à direita do respectivo gráfico.

Neste gráfico podem-se observar as diferenças entre os métodos escolhidos. O gráfico de Lomb-Scargle, por não precisar de interpolação, é mais sensível às várias frequências. Por contraste, nos gráficos de Welch e AR verifica-se que a densidade espectral está distribuída mais uniformemente, apresentando dois ou mais picos proeminentes. É possível observar algum vazamento espectral no gráfico do centro junto dos 0 Hz, devido à partição do sinal inteiro em janelas discretas de 30 segundos. Ainda no gráfico da esquerda, podem-se ver harmónicas

sobretudo em torno do pico correspondente ao sinal respiratório, na região dos 0.3 Hz. É de notar ainda que este pico não é visível no gráfico de Lomb. Na tabela 3 pode-se observar um conjunto de medidas espectrais obtidas para os diferentes estágios do sono.

Tabela 3: Valores médios e respectivos desvios-padrão das medidas espectrais obtidas para cada estágio do sono, no modelo tradicional *Wake/Light/Deep/REM*

Measure	Wake	Light Sleep	Deep Sleep	REM
aVLF	322 ± 679	231 ± 513	150 ± 236	235 ± 379
aLF	1223 ± 2548	946 ± 1795	683 ± 843	920 ± 1479
aHF	1342 ± 2336	1106 ± 1639	838 ± 807	732 ± 1107
aTotal	2885 ± 4722	2283 ± 3362	1670 ± 1564	1887 ± 2508
pVLF	17.91 ± 15.07	13.53 ± 11.99	11.36 ± 9.90	17.16 ± 13.66
pLF	44.10 ± 19.39	35.69 ± 18.68	32.00 ± 16.98	43.48 ± 17.95
pHF	37.98 ± 23.36	50.78 ± 23.75	56.64 ± 21.20	39.37 ± 2 1.46
nLF	0.561 ± 0.241	0.430 ± 0.238	0.373 ± 0.207	0.539 ± 0.222
nHF	0.439 ± 0.241	0.570 ± 0.238	0.627 ± 0.207	0.461 ± 0.222
peakVLF	0.032 ± 0.014	0.033 ± 0.014	0.033 ± 0.014	0.033 ± 0.013
peakLF	0.080 ± 0.030	0.081 ± 0.030	0.080 ± 0.030	0.078 ± 0.029
peakHF	0.258 ± 0.053	0.240 ± 0.030	0.238 ± 0.023	0.233 ± 0.036
LFHF	4.165 ± 7.111	1.922 ± 4.792	1.119 ± 1.848	2.914 ± 5.790

3.6 Análise Não Linear

Como anteriormente referido, os sistemas de regulação cardíaca induzem uma componente fractal na HRV. Para analisar este fenómeno, recorrem-se a medidas que analisam o sinal HRV em escala, ou seja, para detectar correlações no tempo e estruturas complexas de auto similaridade. De seguida apresentam-se duas medidas utilizadas: a DFA e o gráfico de Poincaré.

3.6.1 Detrended Fluctuation Analysis

A DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*) é um método com a capacidade de detectar correlações numa escala de tempo alargada em séries temporais não estacionárias, quantificando o comportamento de escala das flutuações do ritmo cardíaco, a diferentes escalas de tempo e quantidade de dados do sinal [13]. A propriedade de correlação da função de flutuação $F(n)$ é expressa por componentes de escala α .

Para calcular a função de flutuação $F(n)$ a série temporal é acumulada:

$$y(k) = \sum_{k=1}^N |X(k) - \bar{X}| \quad (3.6.1)$$

Esta série acumulada é dividida em compartimentos (*bins*) não sobrepostos de igual dimensão n e a tendência local $y_n(k)$ em cada compartimento é removida. A remoção da tendência é feita subtraindo a tendência local a cada segmento. No final, a RMS é calculada, sendo a função de flutuação dada por:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \left(\sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2 \right)} \quad (3.6.2)$$

Repetindo este processo para compartimentos de determinadas dimensões pode exibir uma série temporal com comportamento de escala. A relação linear entre $\log(F)$ e $\log(n)$ representa a componente de escala α [42]. Frequentemente existem duas regiões distintas no gráfico $\log - \log$ que são utilizadas para descrever as componentes de curta duração, α_1 e as

componentes de longa duração α_2 . Estas duas regiões estão separadas por um marcador de quebra (breakpoint) localizado entre 12 e 16 batimentos [43].

De acordo com a *random walk theory*, a componente de escala para dados não correlacionados é $\alpha = 0.5$. Se $\alpha = 1$, a correlação da série temporal é semelhante à do ruído na medida $\frac{1}{f}$. Se a componente de escala se situar no intervalo $\alpha = (0.5, 1)$ então há uma correlação persistente *power law* de longa duração, de tal modo que um intervalo RR longo é mais susceptível de se seguir a um outro intervalo RR longo. Se, contudo, $\alpha = (0, 0.5)$ então verifica-se uma correlação *power law* de tal modo que a grandes valores da série temporal se seguirão pequenos valores. Na Fig. 17 pode-se ver a DFA de uma noite inteira de sono, sendo possível inferir sobre as correlações temporais para os diferentes estágios do sono. As linhas a tracejado representam um declive de 0.5 e 1.0, considerados indicadores de correlação. Observa-se que para o estágio *light sleep* e *deep sleep* há uma perda de correlação, com o seu gráfico a tender para a linha tracejada inferior do gráfico.

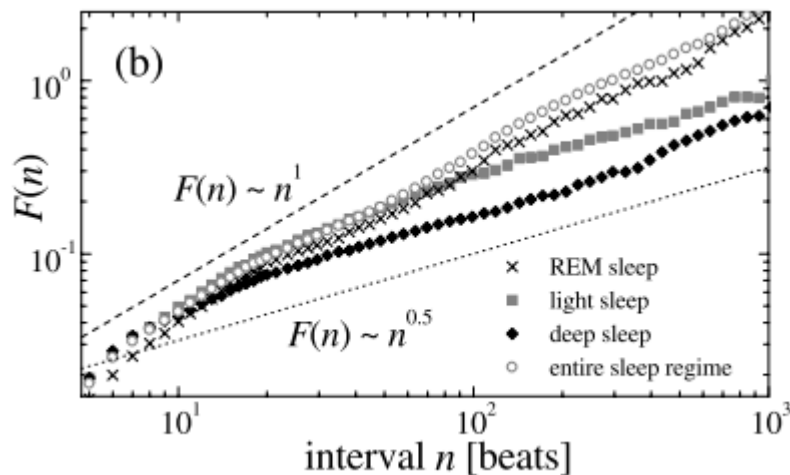


Fig. 17: Gráfico representativo de uma noite de sono de um paciente saudável. [44].

2.6.2 Gráfico de Poincaré

O gráfico de Poincaré é um gráfico que representa um intervalo RR em função do anterior, também conhecido como mapa de retorno. Assim, pares de intervalos RR sucessivos formam um atrator no gráfico de Poincaré. Geralmente uma elipse é desenhada modelando o gráfico obtido, com uma linha de identidade e uma linha ortogonal, denominados de SD (*Standard Descriptors*). Pontos acima da linha de identidade indicam um intervalo RR superior ao anterior e pontos abaixo desta linha indicam um intervalo RR inferior ao anterior.

Uma limitação desta técnica é que assume que uma representação bidimensional de um atrator dinâmico é suficiente para detectar características dinamicamente relevantes, não detectando padrões ou tendências. Estas características podem ser vistas como medidas de autocorrelação não linear. Se valores sucessivos na série temporal não estão linearmente correlacionados, vai haver um desvio na linha de identidade [45].

As características que se podem retirar deste gráfico são o eixo na direcção ortogonal à linha de identidade ($SD1$), o eixo na direcção da linha de identidade ($SD2$) e a sua combinação, nomeadamente o índice simpático cardíaco (CSI - *Cardiac Sympathetic Index*) dado pela expressão $\frac{SD2}{SD1}$ e o índice vagal cardíaco (CVI - *Cardiac Vagal Index*) dado pela expressão $\log_{10}(16 \times SD1 \times SD2)$ [42].

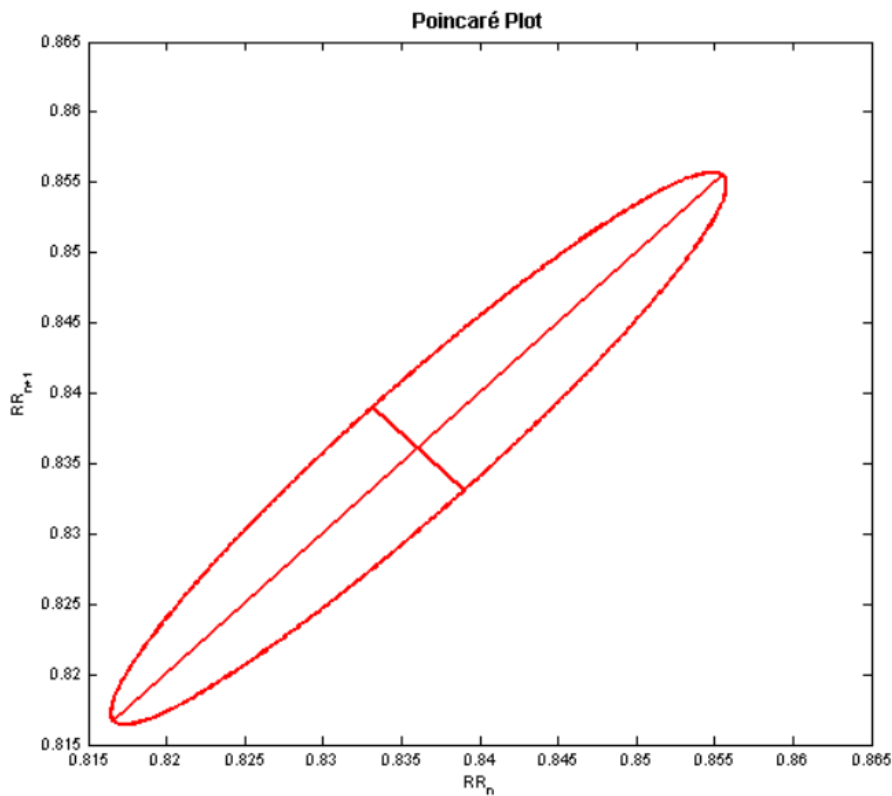


Fig. 18: Gráfico de Poincaré de um período de 30 segundos. A linha de identidade e a sua ortogonal compostas pelo conjunto dos intervalos RR consecutivos definem a elipse representada na imagem.

Na tabela 4 pode-se observar os valores das medidas não lineares, que incluem as componentes α_1 e α_2 da DFA e os SD do gráfico de Poincaré, bem como as medidas compostas CSI e CVI.

Tabela 4: Valores médios e respectivos desvios-padrão das medidas não lineares obtidas para cada estágio do sono, no modelo tradicional *Wake/Light/Deep/REM*

Measure	Wake	Light	Deep	REM
Alpha1	1.23 ± 0.26	1.13 ± 0.23	1.08 ± 0.19	1.24 ± 0.22
Alpha2	0.09 ± 0.45	0.25 ± 0.34	0.24 ± 0.26	0.04 ± 0.36
SD1	9.29 ± 7.72	8.45 ± 4.95	7.10 ± 2.83	6.68 ± 4.21
SD2	67.56 ± 45.31	62.04 ± 36.10	50.55 ± 21.66	58.62 ± 34.69
CVI	3.68 ± 0.51	3.72 ± 0.39	3.58 ± 0.28	3.59 ± 0.42
CSI	9.74 ± 5.23	8.22 ± 4.32	7.37 ± 2.53	9.77 ± 4.74

3.7 Análise Tempo-Frequência

A análise espectral, embora importante para obter informação sobre a distribuição do sinal pelas diversas bandas de frequência, não fornece nenhuns dados sobre a evolução temporal do espectro. O termo tempo-frequência aplica-se aos métodos que permitem visualizar a informação nos dois domínios. É sabido que os parâmetros derivados da PSD, como as frequências dominantes nas diferentes bandas ou a potência do sinal que lhes é atribuída, variam com o tempo. Torna-se, portanto, importante poder fazer uma avaliação quantitativa e qualitativa destas medidas.

Um dos métodos considerados foi criar uma janela temporal que segmentava o sinal e deslizava ao longo do mesmo, aplicando-lhe a Transformada de Fourier para cálculo da PSD. Os valores eram apresentados num plano bi-dimensional com o tempo e a frequência como eixos horizontal e vertical, respectivamente. Este método é chamado de Transformada de Fourier em janela, ou de curta duração (STFT - *Short Term Fourier Transform*), ou periodograma em janela. Esta última expressão permite incluir outros métodos de análise espectral como as descritas no capítulo 2.4. O periodograma de Burg e o de Lomb-Scargle consistem em dividir o sinal em segmentos de igual duração. Dado que o método de Lomb-Scargle não necessita de fazer a reamostragem do sinal, cada segmento pode conter uma quantidade diferente de pontos. Após esta segmentação constroem-se as PSD de acordo com o método descrito em 2.4.2.

A quantificação da HRV usando métodos de tempo-frequência pode ser feita ao sinal todo de um modo global, ou aos diferentes segmentos. Embora o primeiro método possa ser redundante quando comparado com a análise espectral tradicional, este permite controlar as variâncias dado que calcula a média de vários espectros [46]. Outro método consiste em calcular os parâmetros da HRV para os diferentes segmentos e no final obter as médias destes parâmetros. Este último método fornece medidas discretas de frequência em função do tempo.

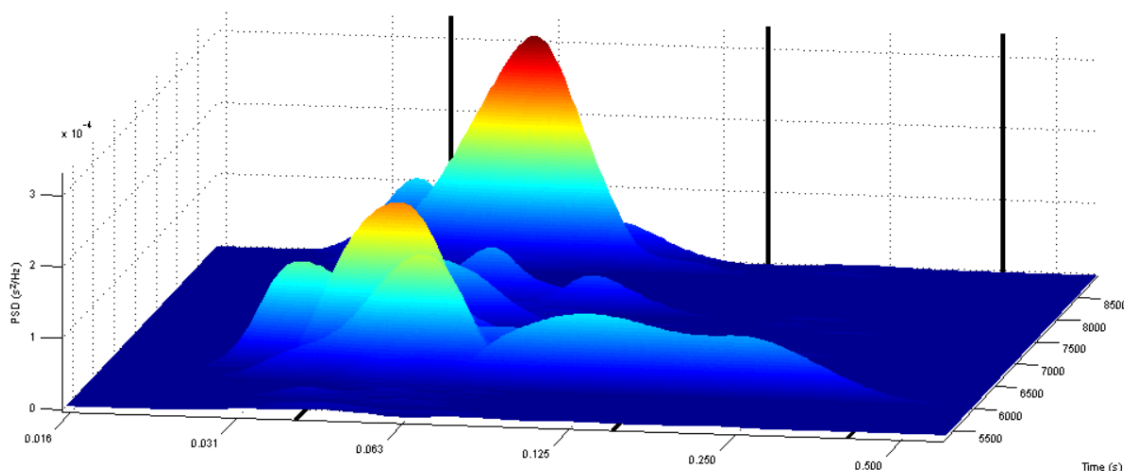


Fig. 19: Gráfico tempo-frequência de uma amostra de 60 minutos. A representação das diferentes componentes espectrais é contínua. As barras verticais identificam as bandas de frequência de 0.04 Hz, 0.15 Hz e 0.4 Hz, da esquerda para a direita.

A análise em tempo frequência permite-nos tirar um dado importante: o rácio global do balanço simpato-vagal. A medida LFHF (o rácio entre a energia da banda LF e a energia da banda HF) é tida como um indicador do balanço simpato-vagal. É certo que a energia de HF está largamente correlacionado com a actividade vagal, contudo crê-se que na banda LF existem processos regulatórios simpáticos e vagais. Se considerarmos uma linha em que $LFHF = 1$, isto é, que o espectro de frequências apresenta igual energia nas bandas LF e HF, considera-se que para $LF > HF$ existe um domínio simpático e que para $LFHF < 1$ existe um domínio vagal. Contudo, dado que a contribuição do sistema nervoso autónomo na componente LF não está bem definida, este conceito pode ser tido como simplista e não é aceite por toda a comunidade científica, estando aqui apresentado como uma visão e não como uma especificação deste sistema [47].

Um outro método de análise tempo frequência é denominado de *wavelet*. O termo *wavelet* implica uma pequena onda de dimensão e energia finitas. Como a transformada de Fourier, a *wavelet* separa o sinal nas suas componentes fundamentais. Contudo, a transformada de Fourier é baseada numa combinação de ondas base sinusóides, ao passo que a *wavelet* resulta de um conjunto infinito de ondas base, chamadas *wavelets*-mãe. A *wavelet* possui ainda a característica de poder ser aplicável a sinais não estacionários [48].

A transformada *wavelet* correlaciona uma *wavelet*-mãe com partes do sinal original para produzir coeficientes de *wavelets*. Esta *wavelet*-mãe é translaccionada no tempo para gerar conjuntos de coeficientes ao longo do sinal temporal, sendo posteriormente contraída ou dilatada

para criar coeficientes a várias escalas temporais. Estas *wavelets* escaladas são normalizadas para garantir que têm a mesma energia. Neste processo são identificados dois parâmetros, de escala e de translação.

3.7.1 Wavelet de Haar

A *wavelet* de Haar é a *wavelet* mais simples, estando relacionada, na sua forma discreta, com a transformada de Haar. Esta transformada serve de protótipo para as outras transformadas de *wavelet* [49].

Um sinal é geralmente descrito como $f = (f_1, f_2, \dots, f_N)$, onde N é um número inteiro positivo par, que se entende como o comprimento de f . Como todas as transformadas de *wavelet*, a transformada de Haar decompõe o sinal em dois sub-sinais com metade do comprimento. Um sub-sinal corresponde à média móvel ou tendência, o outro à diferença móvel ou flutuação. A tendência $a = (a_1, a_2, \dots, a_{N/2})$ é obtida calculando as médias entre pares de valores do sinal e multiplicando estas médias por $\sqrt{2}$:

$$a_m = \frac{f_{2m-1} + f_{2m}}{\sqrt{2}}, m = 1, 2, 3, \dots, \frac{N}{2} \quad (3.7.1)$$

A multiplicação por $\sqrt{2}$ está relacionada com o processo de normalização para garantir que a transformada de Haar tem a mesma energia que o sinal. O segundo sub-sinal, a flutuação $d = (d_1, d_2, \dots, d_{N/2})$ é obtido dividindo a diferença entre pares de valores do sinal por 2 e multiplicando por $\sqrt{2}$:

$$d_m = \frac{f_{2m-1} - f_{2m}}{\sqrt{2}}, m = 1, 2, 3, \dots, \frac{N}{2} \quad (3.7.2)$$

De um modo geral, a transformada de Haar consiste em:

$$f \xrightarrow{H} (a|d) \quad (3.7.3)$$

A inversão da transformada de Haar permite-nos obter a seguinte expressão para determinar o sinal a partir da tendência e da flutuação:

$$f = \left(\frac{a_1 + d_1}{\sqrt{2}}, \frac{a_1 - d_1}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{a_{N/2} + d_{N/2}}{\sqrt{2}}, \frac{a_{N/2} - d_{N/2}}{\sqrt{2}} \right)$$

(3.7.4)

3.7.2 Wavelets de Daubechies

As transformadas de Daubechies são definidas essencialmente da mesma maneira que as transformadas de Haar, usando médias e diferenças móveis. O que difere sobretudo é o facto de que as médias e diferenças são calculadas com mais alguns valores do sinal. Isto resulta numa melhoria tremenda nas capacidades destas transformadas.

Uma explicação de como estas *wavelets* são computadas é descrita em "*Ten Lectures on Wavelets*" [50]. As *wavelets* abordadas neste trabalho são a db4 e db6. O índice do *wavelet*, neste caso 4 e 6, representa o número N de coeficientes.

3.7.3 Transformada de Wavelet Contínua

Para um determinado sinal $f(t)$ e uma função *wavelet* $\psi_{a,b}(t)$, a função $W(\tau, \alpha)$ mostra a similaridade de $f(t)$ com um *wavelet* escalado por α a um instante τ . Numa Transformada de *Wavelet* Contínua (CWT - *Continuous Wavelet Transform*), os coeficientes de escala e translação são dados por:

$$W(\tau, \alpha) = \frac{1}{\sqrt{\alpha}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi^* \left(\frac{t - \tau}{\alpha} \right) dt$$

(3.7.5)

onde ψ^* é o complexo conjugado da *wavelet*-mãe ψ , τ é o coeficiente de translação e α o coeficiente de escala. Em teoria os coeficientes da CWT são calculados para escalas e translações infinitesimais. A implementação da CWT deve permitir especificar o número de escalas a calcular [51].

3.8 Classificação dos Estágios do Sono

Os estágios do sono possuem características distintas no que diz respeito a medidas temporais e de frequência. Através de métodos não lineares, é também possível detectar uma transição entre dois estágios de sono. O ritmo cardíaco, por exemplo, é maior enquanto o sujeito está acordado que num estado inicial de sono ligeiro, o que significa que os intervalos RR são maiores entre si. Num período de 30 segundos, analisar-se-ia a média dos intervalos RR durante esse período e comparar-se-ia com outros períodos. Deste modo seria possível distinguir entre dois estágios de sono diferentes com base nas suas características.

Para proceder a esta classificação, é necessário desenvolver um algoritmo capaz de analisar as características de um período e estabelecer uma base comum entre estágios iguais, averiguando as correlações entre as características. As ferramentas utilizadas encontram-se na extensão do MATLAB®, *Statistics Toolbox*®.

3.8.1 Support Vector Machines

Os SVM – Support Vector Machines – são dos algoritmos mais utilizado recentemente, devido à sua robustez e precisão. Estes assentam a sua base teórica nos conceitos estudados por Vapnik, que estudou o reconhecimento de padrões em dados no início dos anos 70, tendo desenvolvido com Alexey Chervonenkis a teoria da aprendizagem estatística [52]. Os SVMs são o resultado da aplicação desta teoria.

Enquanto algoritmo de classificação, os SVM requerem poucos exemplos para o seu treino e são insensíveis à dimensionalidade. É um algoritmo que assenta no cálculo da margem máxima de separação entre os membros de classes distintas, com recurso a fronteiras lineares ou não lineares, mapeando os dados num plano de dimensão superior. Este mapeamento é feito com recurso a *kernels*. Um *kernel* é uma função que processa o produto escalar de dois pontos num outro espaço de maior dimensão. Os *kernels* podem ser de diversos tipos, gerando a função de mapeamento implicitamente. A sua aplicação será descrita nas secções seguintes.

Support Vector Machines lineares

Considere-se o exemplo mais simples, de separação entre duas classes, designadamente entre bolas verdes e vermelhas como se pode observar na Fig. 20. O algoritmo SVM procura definir um hiperplano, isto é, um sub-espaco bidimensional que separe os membros de cada

classe em lados distintos e que pode ser descrito através de uma equação linear. A escolha do hiperplano corresponde a encontrar uma função de classificação que maximize a margem de separação entre os pontos do conjunto de dados mais próximos do hiperplano. Estes pontos são designados de vectores de suporte ou Support Vectors. Uma descrição visual do conceito pode ser observada na Fig.20.

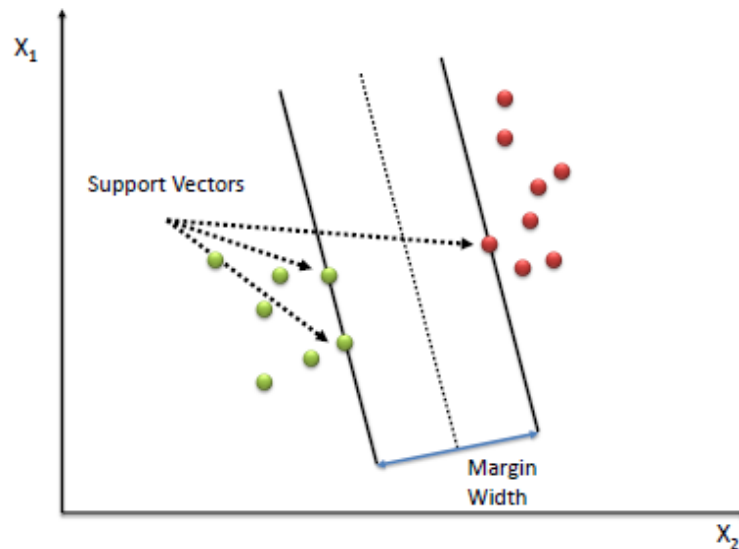


Fig. 20: Vectores de suporte, definidos como os pontos mais próximos do hiperplano que separa as duas classes [53].

O objectivo do processo de aprendizagem é maximizar a margem entre os membros das classes distintas. No exemplo dado acima, é possível determinar um hiperplano que separe as classes por meio de uma equação linear:

$$\vec{w} \cdot \vec{x} + b = 0 \quad (3.8.1)$$

Onde \vec{w} é o vector normal ao hiperplano, \vec{x} representa o conjunto de dados, $\vec{w} \cdot \vec{x}$ o produto vectorial entre estes e b corresponde ao desvio. É atribuído o valor de -1 ou 1 a cada uma das classes. A partir dos vectores de suporte anteriormente designados pode-se calcular a margem do hiperplano, como se pode ver na Fig. 21.

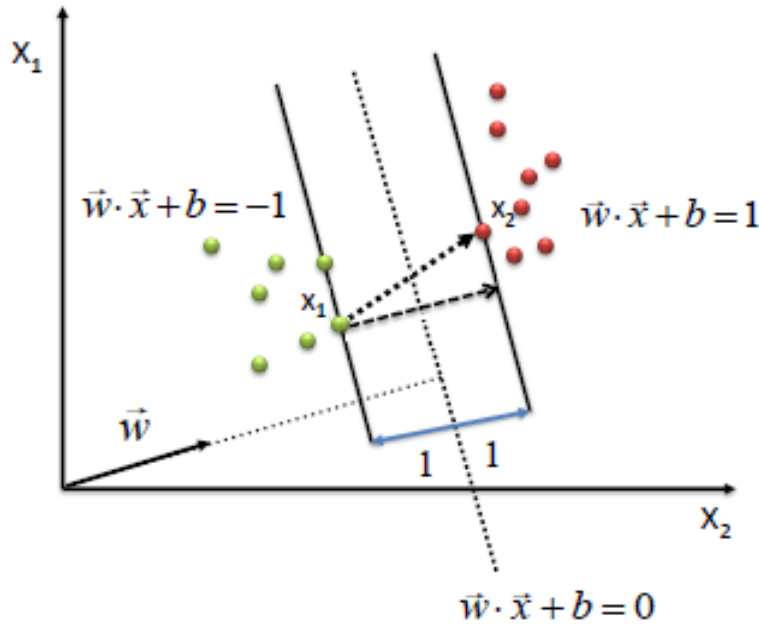


Fig. 21: Separação entre as margens do hiperplano, definidas pelos vectores de suporte \vec{x}_1 e \vec{x}_2 . Adaptado de [53].

Sejam x_1 e x_2 dois vectores de suporte tais que $\vec{w} \cdot \vec{x}_1 + b = -1$ e $\vec{w} \cdot \vec{x}_2 + b = 1$. A diferença entre os vectores de suporte, que define a margem do hiperplano [54], é dada por:

$$\begin{aligned} \vec{w} \cdot \vec{x}_2 + b - (\vec{w} \cdot \vec{x}_1 + b) &= 2 \quad (=) \vec{w} \cdot (\vec{x}_2 - \vec{x}_1) = 2 \quad (=) \\ \frac{\vec{w}}{\|\vec{w}\|} \cdot (\vec{x}_2 - \vec{x}_1) &= \frac{2}{\|\vec{w}\|} \end{aligned} \quad (3.8.2)$$

A solução passa, portanto, por maximizar a margem dada por $\frac{2}{\|\vec{w}\|}$. A maximização da margem transforma-se num problema de optimização quadrática, dado pela seguinte expressão:

$$\min \frac{1}{2} \|\vec{w}\|^2 \quad (3.8.3)$$

Sujeito a:

$$y_i(w \cdot x_i + b) - 1 \geq 0, \quad \forall i, \dots, m \quad (3.8.4)$$

Onde x_i corresponde ao conjunto dos m dados e y_i corresponde aos respectivos rótulos.

Esta é denominada a forma primal do problema. A formulação dual permite restrições mais simples, recorrendo a uma função Lagrangiana [55], que resulta no seguinte problema de optimização:

$$\max_{\alpha} W(\alpha) = \sum_{i=1}^m a_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^m y_i y_j (x_i \cdot x_j) a_i a_j \quad (3.8.5)$$

Sujeito a:

$$\begin{cases} a_i \geq 0, \forall i, \dots, m \\ \sum_{i=1}^m a_i y_i = 0 \end{cases} \quad (3.8.6)$$

Onde a_i são os multiplicadores de Lagrange e W é a função objectivo.

Consideremos agora o caso em que os dados não são facilmente separáveis por meio de um hiperplano, sem que este se torne demasiado complexo, causando *overfitting*, isto é, o ajuste demasiado específico do classificador aos dados. Na Fig. 22 está representado um conjunto de dados, em que a solução óptima foi encontrada com um SVM linear, com alguns dados a violar a equação (3.4).

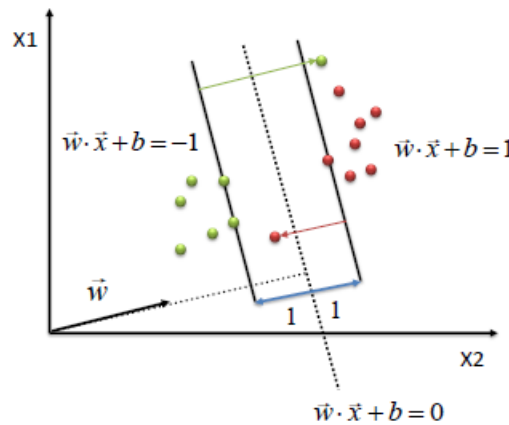


Fig. 22: Os vectores de suporte mantêm-se suporte \vec{x}_1 e \vec{x}_2 , mas é dada uma margem de erro de classificação, que se procurará minimizar. As margens estão representadas pelas linhas a vermelho e verde (Adaptado de [53]).

São introduzidas variáveis de folga ξ_i à equação, que passa a ser definida da seguinte forma:

$$y_i(w \cdot x_i + b) + \xi_i - 1 \geq 0, \quad \forall i, \dots, m, \quad \xi_i \geq 0 \quad (3.8.7)$$

Os SVM cuja formulação do problema segue esta definição designam-se de SVM com margens suaves (*soft margin SVM*), ao passo que os anteriormente definidos são os SVM com margens rígidas (*hard margin SVM*). Procura-se então maximizar a margem do hiperplano, minimizando a variável de folga. O problema formula-se então de acordo com a expressão:

$$\min \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^m \xi_i \quad (3.8.8)$$

Onde C é uma constante de regularização que penaliza instâncias mal classificadas, impondo um peso adicional na minimização do erro. Deste modo, a formulação do problema dual com recurso à Lagrangiana é semelhante, com uma restrição adicional imposta aos multiplicadores de lagrange a_i , limitados pelo valor de C:

$$\max_{\alpha} W(\alpha) = \sum_{i=1}^m a_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^m y_i y_j (x_i \cdot x_j) a_i a_j \quad (3.8.9)$$

Sujeito a:

$$\left\{ \begin{array}{l} 0 \leq a_i \leq C, \quad \forall i, \dots, m \\ \sum_{i=1}^m a_i y_i = 0 \end{array} \right. \quad (3.8.10)$$

Support Vector Machines não lineares

Considere-se agora o caso em que os conjuntos de dados não são linearmente separáveis por meio de um hiperplano concebido como o da secção anterior. Para a separação correcta das classes, exige-se uma fronteira curva, como no exemplo da Fig. 23. Os SVM não lineares processam estes conjuntos de dados através de uma função de mapeamento para um espaço de maior dimensão e linearmente separável, com margens suaves, de onde resulta o problema de optimização, estando sujeito às mesmas restrições:

$$\max_{\alpha} W(\alpha) = \sum_{i=1}^m a_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^m y_i y_j (\phi(x_i) \cdot \phi(x_j)) a_i a_j \quad (3.8.11)$$

Sujeito a:

$$\begin{cases} 0 \leq a_i \leq C, & \forall i, \dots, m \\ \sum_{i=1}^m a_i y_i = 0 \end{cases} \quad (3.8.12)$$

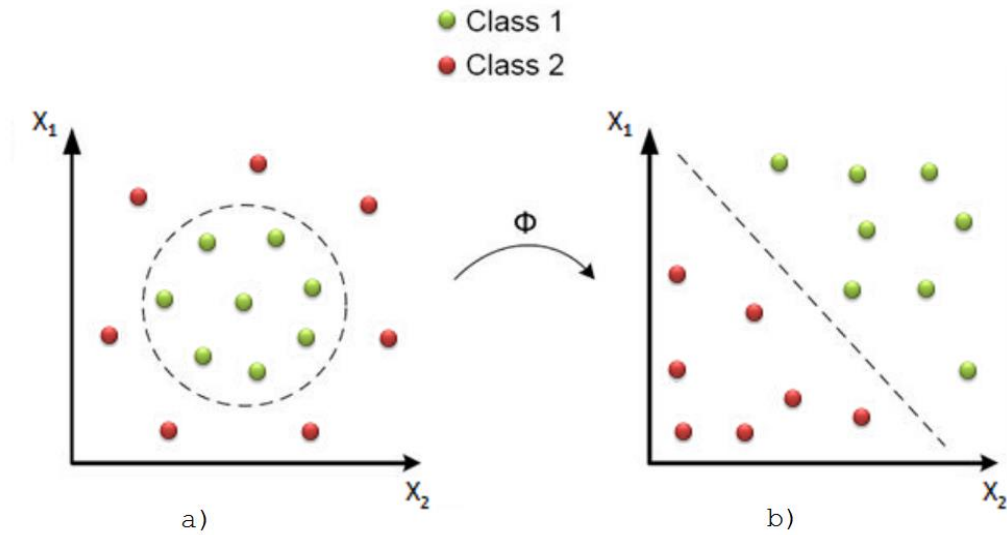


Fig. 23: Descrição da concepção de um hiperplano com fronteira curva. Em a) observa-se a fronteira circular no espaço de dimensão bidimensional. Em b) observa-se o espaço de características de dimensão superior, sendo possível estabelecer uma fronteira linear. Adaptado de [56].

Kernels

Como referido na introdução a este capítulo, um *kernel* é a ferramenta utilizada para o mapeamento dos dados num plano de dimensão superior, efectuando o produto escalar entre eles. O recurso aos kernels permite reduzir significativamente o tempo de processamento do algoritmo, evitando a dimensionalidade elevada e calcular o mapeamento dos dados mas sim o

dos produtos escalares, que são efectuados no espaço de entrada em vez do espaço de características [57]. Apresentam-se de seguida os tipos de *kernels* em estudo:

Kernel linear

O *kernel* linear é dado pela expressão:

$$K(x_i, x_j) = x_i \cdot x_j \quad (3.8.13)$$

Kernel polinomial

O *kernel* polinomial é dado pela expressão:

$$K(x_i, x_j) = \frac{(x_i \cdot x_j + 1)^d}{(m + 1)^d} \quad (3.8.14)$$

Com $d \in \mathbb{N}$.

Kernel RBF (Radial Basis Function)

O *kernel* RBF, ou gaussiano, é definido por:

$$K(x_i, x_j) = e^{(-\gamma \|x_i - x_j\|^2)} \quad (3.8.15)$$

Onde $\gamma = \frac{1}{2\sigma^2}$ é um parâmetro livre.

3.8.2 Discriminant Analysis

A *Discriminant Analysis* é um método baseado na extracção de gradientes dominantes subjacentes aos dados, isto é, são obtidas combinações lineares num conjunto de dados, de modo a maximizar a separação entre os grupos e minimizar a variação entre os elementos de um grupo [58]. Estas combinações lineares também são designadas de eixos discriminantes ou variáveis canónicas. É necessário encontrar uma função de dispersão das classes, sendo que no caso da análise discriminante linear (LDA), a expressão é da forma:

$$X = \alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_m x_m \quad (3.8.16)$$

Onde $\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_m$ corresponde aos pesos das respectivas variáveis x_1, \dots, x_m para determinar a classe pertencente.

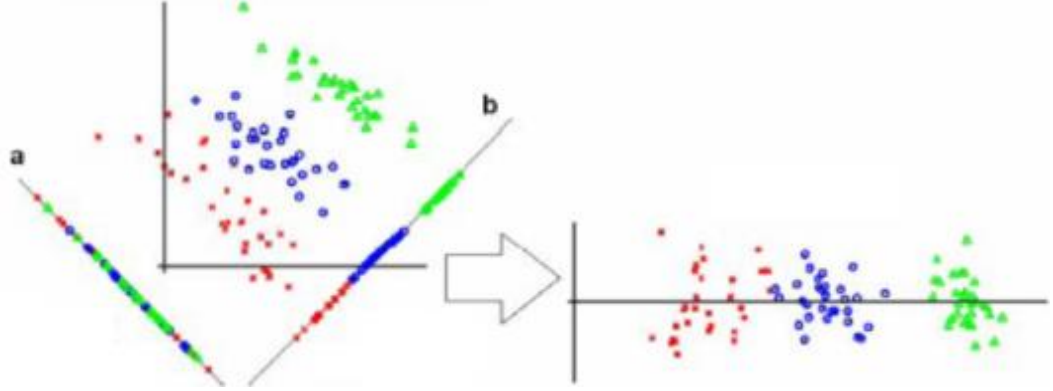


Fig. 24: Conjunto de dados com 3 classes distintas, representadas a vermelho, azul e verde. As funções de dispersão a) e b) são duas soluções que discriminam os dados, projectando-os ao longo da linha. A solução a) é claramente inferior na discriminação entre as classes. Uma representação da solução b) está representada à direita, mostrando que de facto há uma separação bem definida entre as classes. Adaptado de [59]

Este método assenta no cálculo do rácio entre a dispersão dentro dos grupos S_w e a dispersão entre grupos S_b [60]. Procura-se determinar as matrizes de dispersão acima designadas através das expressões:

$$S_w = \sum_{k=1}^m (x_k - \mu_{y_k})(x_k - \mu_{y_k})^T \quad (3.8.17)$$

Onde μ_{y_k} é a média associada a cada classe y_k , x_k corresponde às amostras de dados.

$$S_b = \sum_{k=1}^m n_k(\mu_k - \mu)(\mu_k - \mu)^T \quad (3.8.18)$$

Onde n_k é o número de amostras, μ_k é a média associada à classe k e μ corresponde à média global das amostras dada por $\mu = \frac{1}{m} \sum n_k \mu_k$. A LDA pode ser formulada como um problema de optimização que visa encontrar um conjunto de combinações lineares, de coeficientes w , que maximiza o rácio entre S_b e S_w , através da expressão:

$$\hat{\mathbf{w}} = \underset{\mathbf{w}}{\operatorname{argmax}} \frac{\mathbf{w}^T S_b \mathbf{w}}{\mathbf{w}^T S_w \mathbf{w}} \quad (3.8.19)$$

O problema de identificar a combinação linear que maximiza este rácio pode ser solucionado através da determinação dos valores próprios, sendo que serão gerados no máximo $m - 1$ valores próprios:

$$S_b \mathbf{w} = \lambda S_w \mathbf{w} \quad (3.8.20)$$

Assim que são encontrados os valores próprios, a classificação é feita no espaço transformado por \mathbf{w} baseado numa distância métrica d , como a euclidiana ou de cosenos. A chegada de uma nova instância z vai ser classificada de acordo com:

$$\underset{k}{\operatorname{argmin}} d(z\mathbf{w}, \mu_k \mathbf{w}) \quad (3.8.21)$$

Existem alguns pressupostos a ter em conta nesta técnica. O primeiro é que a LDA assume variáveis independentes, distribuições normais, e matrizes de covariância iguais para cada classe.

A *Quadratic Discriminant Analysis* é aplicada quando as matrizes de covariância são diferentes para cada classe. Neste caso torna-se necessário calculá-las independentemente. A função de discriminação é dada pela seguinte expressão:

$$Z_k = -\frac{1}{2} (x - \mu_k)^T C_k^{-1} (x - \mu_k) - \frac{1}{2} \ln |C_k| + \ln P(C_k) \quad (3.8.22)$$

Onde $|C_k|$ é o determinante da matriz de covariância C_k da classe k e $P(C_k)$ representa a probabilidade *a priori* da respectiva classe. A regra de classificação é semelhante à da LDA, sendo objectivo a maximização da função discriminante.

3.8.3 *k*-Nearest Neighbours

O algoritmo *k*-Nearest Neighbours é uma extensão da *Discriminant Analysis*, para casos em que não há conhecimento sobre a distribuição dos dados. Desenvolvido pela necessidade de fazer uma análise discriminante quando estimativas paramétricas são desconhecidas ou

difíceis de determinar. A partir de um conjunto de dados de treino, cada um dos dados de teste é classificado por uma maioria de votação entre os seus k vizinhos, isto é, entre os pontos marcados no conjunto de treino de acordo com a distância a estes [61]. Esta distância é normalmente euclidiana, podendo também ser usadas outras, como a de Mahalanobis. O valor de k é determinado tendo em conta os dados fornecidos. Geralmente, um valor maior de k é mais insensível ao ruído, tendo maior precisão.

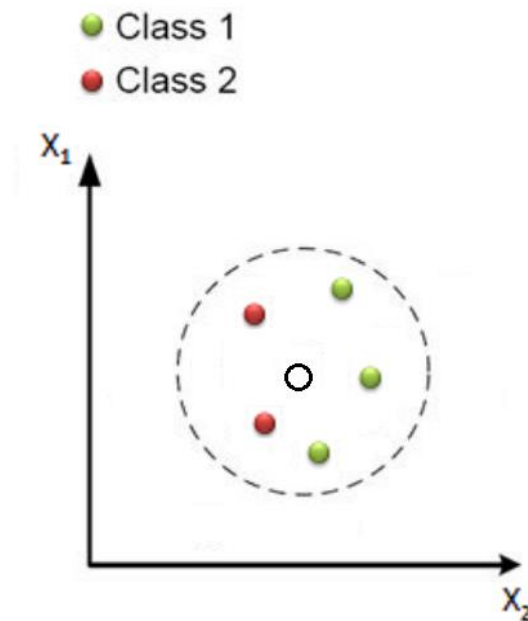


Fig. 25: Processo de classificação do kNN. Por maioria simples, o círculo preto será classificado como um círculo verde. Adaptado de [62]

Devido ao modo como a distância é calculada, pode haver um problema com a diferença de escala entre as variáveis. Variáveis que são numericamente superiores teriam um peso consideravelmente superior, se não for aplicado nenhum processo de normalização da ordem de grandeza dos dados.

3.8.4 Decision Trees

As árvores de decisão categorizam as instâncias com base nas medidas de uma ou mais variáveis preditoras [63]. É um método de classificação de natureza hierárquica, em forma de árvore. O conjunto de dados é dividido em subconjuntos cada vez mais pequenos, que estão sujeitos a uma restrição por ramo.

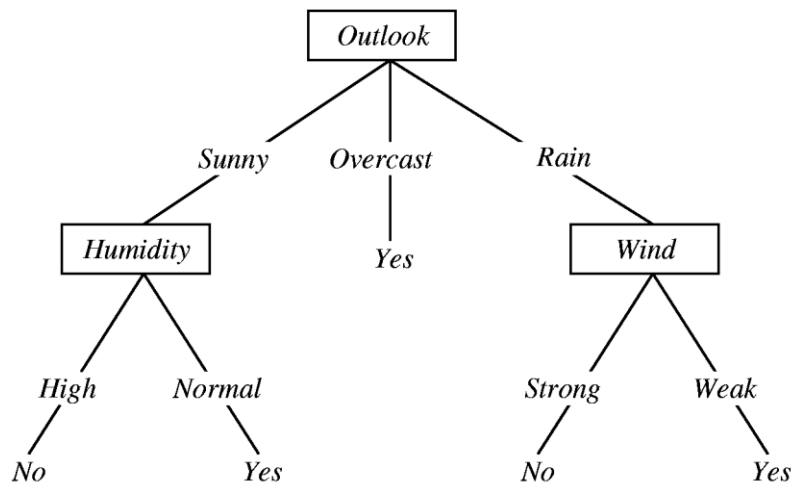


Fig. 26: Esquema de decisão das árvores de decisão. Em cada “ramo”, há uma decisão associada, em que é feita uma restrição que distinga um ramo do outro. Esta restrição pode ser um valor limite ou uma decisão binária [63].

Dados x_i , com $i = 1, \dots, m$ vectores de treino e o vector de classes y_i , com $i = 1, \dots, m$, uma árvore de decisão parte recursivamente o espaço tal que instâncias da mesma classe sejam agrupadas. Esta divisão segue um conjunto de regras, definidas por *thresholds* nos dados. Um candidato a divisor consiste numa variável e num *threshold* th que parta os dados tais que o ramo da esquerda Q_{esq} é definido pela condição $x_i \leq th$ e o ramo da direita Q_{dir} definido por $x_i > th$. Este recurso a regras heurísticas prossegue até que todas as instâncias estejam classificadas. Existe um factor de impureza ou de heterogeneidade associado a cada nodo, funcionando como critério de separação. Alguns critérios usados baseiam-se simplesmente na fracção de classificações incorrectas num determinado nodo, outros na entropia, calculada através de expressões tais como:

- *Gini's Diversity Index* (GDI): $1 - \sum_i p^2(i)$. $p(i)$ representa a fracção da classe i que atinge o nodo. Um nodo com uma única classe designa-se um nodo puro.
- *Deviance*: $-\sum p(i) \log p(i)$. Definido de modo semelhante ao GDI, um nodo puro tem um desvio nulo.
- *Node error*: $1 - p(j)$. j representa a classe com mais amostras no nodo.

A classificação de uma instância procura minimizar a seguinte expressão:

$$\hat{y} = \underset{y = 1, \dots, K}{\operatorname{argmin}} \sum_{k=1}^K \hat{P}(k|x) C(y|k) \quad (3.8.23)$$

Onde \hat{y} é a classificação obtida, K é o número de classes, $\hat{P}(k|x)$ é a probabilidade *a posteriori* da classe k para a observação x e $C(y|k)$ é o custo de uma classificação incorrecta.

3.8.5 Naive Bayes

O classificador Bayesiano é baseado no teorema de Bayes com variáveis independentes entre si. É um algoritmo que não tem parâmetros de estimação de implementação complexa, mas tem resultados bastante favoráveis apesar da sua simplicidade. Este assenta no cálculo das probabilidades *a posteriori* $P(c|x)$ através das probabilidades $P(x)$, $P(c)$ e $P(x|c)$, tais que:

$$P(c|x) = \frac{P(x|c)P(c)}{P(x)} \quad (3.8.24)$$

Onde $P(x)$ é a probabilidade *a priori* da variável x , isto é, antes de qualquer observação, $P(c)$ é a probabilidade *a priori* de c , sendo entendida como uma estimativa inicial da probabilidade de pertença a essa classe e $P(x|c)$ é a probabilidade de observar os dados como pertencendo a determinada classe [64]. $P(x)$ pode-se obter calculando $\sum_{i=1}^n P(x_i|c) P(c)$, restando $P(c)$ e $P(x|c)$ para estimar através da tabela de frequências do conjunto de dados de treino. Esta definição estende-se ao conjunto de todas as variáveis de dados, independentes entre si, podendo-se generalizar a expressão a um produto de n termos tais que:

$$P(x_1 \dots x_n|c) = \prod_{i=1}^n P(x_i|c) \quad (3.8.25)$$

O classificador de Bayes vai então fornecer a distribuição de probabilidades de c para cada instância x que lhe é pedido para classificar. A expressão que devolve a probabilidade de c tomar o seu k -ésimo valor é dada por:

$$P(c_k|x_1 \dots x_n) = \frac{P(c_k) \prod_i P(x_i|c_k)}{\sum_j P(c_j) \prod_i P(x_i|c_j)} \quad (3.8.26)$$

Onde c_j corresponde a todos os valores possíveis de c .

Os objectivos da classificação levam a que se determine a classe mais provável de c .
Como tal, deriva-se a regra:

$$c \leftarrow \underset{c_k}{\operatorname{argmax}} P(c_k) \prod_i P(x_i | c_k)$$

(3.8.27)

3.9 Descrição do Software

Neste trabalho foi concebido um *software* que permita ao utilizador analisar várias características dos intervalos RR introduzidos. O *software* confere ao utilizador uma variedade de opções de processamento do sinal. Os passos de uma sessão de caracterização do sono consistem no seguinte: primeiro é feita a aquisição do sinal ECG, fora do âmbito desta tese. Os intervalos RR são calculados e removidos de artefactos. Seguidamente é feita uma extracção de medidas temporais, espectrais, não lineares e uma representação em tempo-frequência. Por último é apresentado o painel de classificação dos estágios do sono.

Na Fig. 27 podem-se ver as configurações da análise HRV, um navegador de sujeitos e de estágios, bem como um gráfico onde estará presente o gráfico dos intervalos RR. O navegador de sujeitos contém uma lista pré-definida de sujeitos cujo sinal ECG é disponibilizado juntamente com o programa.

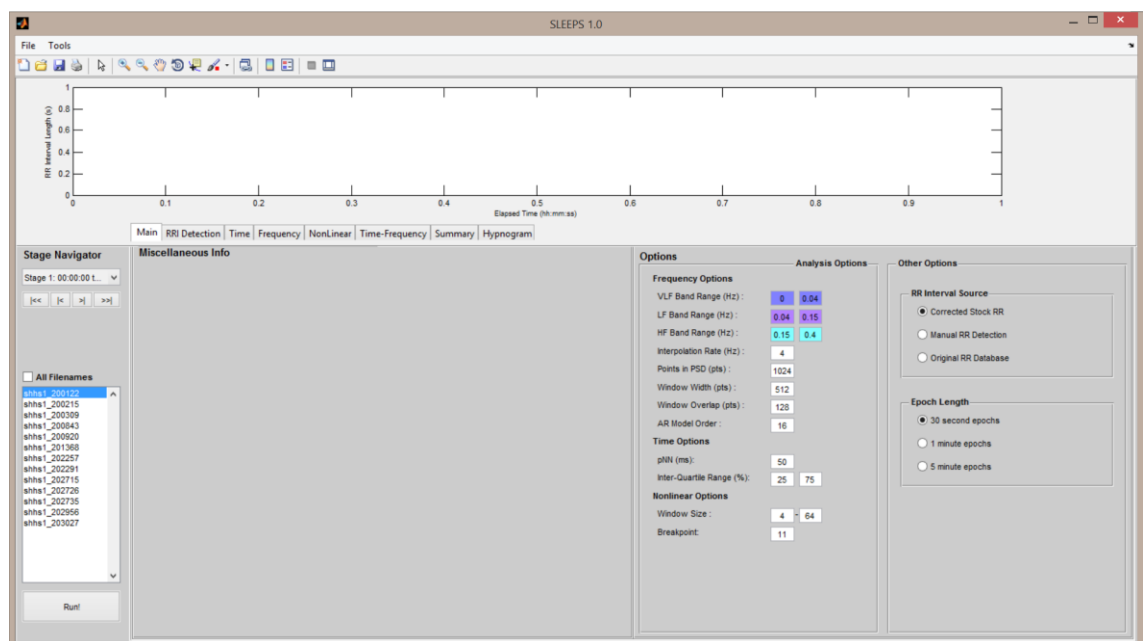


Fig. 27: Ecrã inicial do programa. O gráfico superior representa o sinal ECG que estará visível durante toda a execução do programa, bem como o navegador lateral.

Existe uma barra de separadores, onde se apresentam diversas ferramentas do software. A primeira, *RRI Detection*, é uma ferramenta interactiva de extracção de intervalos RR, caso a

opção de detecção manual dos intervalos RR seja escolhida no ecrã inicial. Isto confere ao utilizador um maior domínio sobre o processo de detecção, podendo definir vários limiares como o de amplitude, permitindo ao utilizador avaliar se a sua configuração escolhida é a mais acertada.

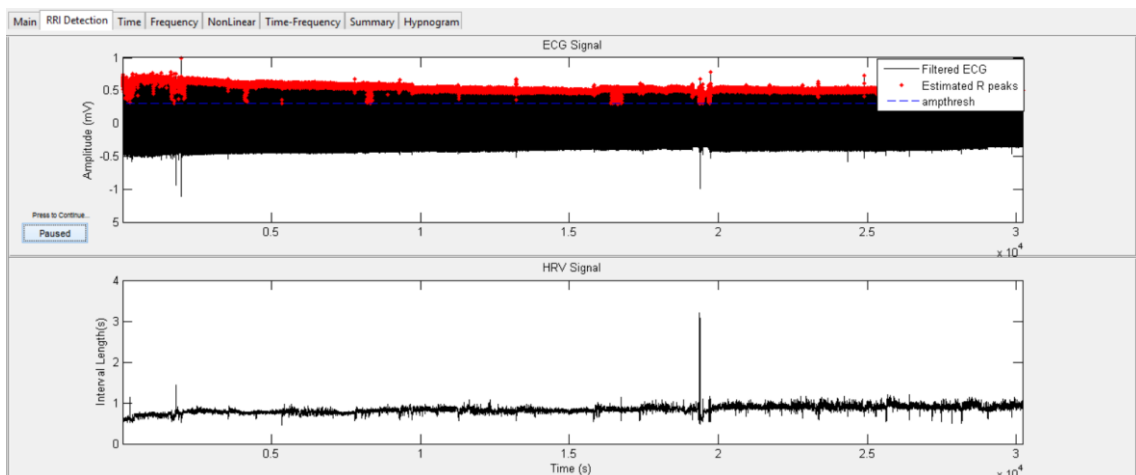


Fig. 28: Ecrã de detecção dos picos R. Em cima observa-se o sinal ECG, com os picos R indicados a vermelho. Em baixo está o correspondente sinal HRV.

Numa primeira fase é apresentado o gráfico acima indicado. O gráfico superior representa o sinal de ECG, tendo os picos assinalados a vermelho. A linha tracejada a azul representa o limiar a partir do qual os picos serão considerados como picos R. O gráfico inferior representa os intervalos RR, gerados a partir da distância temporal entre dois picos R. O botão *Paused* serve para que o utilizador possa conferir se o *threshold* é o mais indicado, ou se deve procurar por um *threshold* alternativo, usando as ferramentas de *zoom*. Na Fig. 29 está um exemplo de dois picos R que não foram detectados.

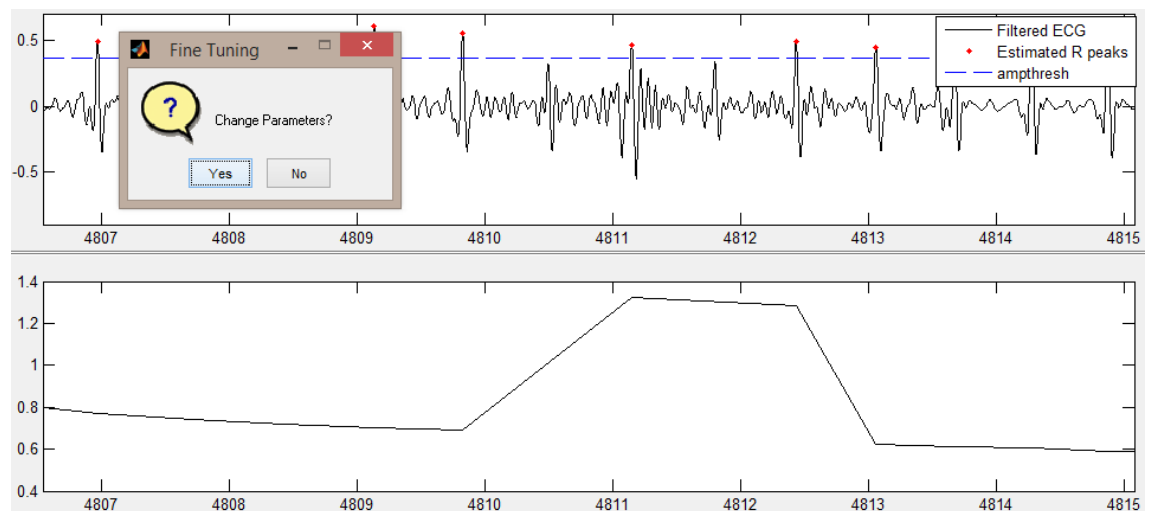


Fig. 29: Detalhe do processo de detecção dos picos R. Na figura podem-se observar dois picos R que não foram detectados, em torno dos 4811 e 4812 segundos. Pode-se observar ainda o aumento dos intervalos RR, resultante desta não detecção.

O utilizador deverá, neste caso, optar por mudar os parâmetros de configuração. Ao seleccionar a opção *Yes*, segue-se um outro menu com várias opções, entre as quais os *thresholds* de amplitude ou temporais, a hipótese de inverter o sinal ECG ou alterar a sensibilidade a intervalos RR anómalos.

Esta análise inicial é feita automaticamente. Os batimentos anómalos são detectados pelo programa e corrigidos automaticamente. É perguntado ao utilizador se deseja repetir o processo de detecção no modo de correcção manual. A motivação para este passo alternativo é que a detecção de batimentos anómalos nem sempre é bem sucedida, ocorrendo por vezes por excesso ou por defeito. Como tal, se o utilizador não estiver satisfeito com a detecção automática, deverá optar pela correcção manual. Em caso de resposta afirmativa, o processo reinicia, com as configurações de *thresholds* anteriormente seleccionadas. Segue-se um período em que os batimentos anómalos detectados pelo programa serão apresentados ao utilizador, que optará por corrigi-los ou não. Será dada uma indicação temporal e o gráfico fará zoom em torno do ponto seleccionado para auxiliar o utilizador na sua decisão.

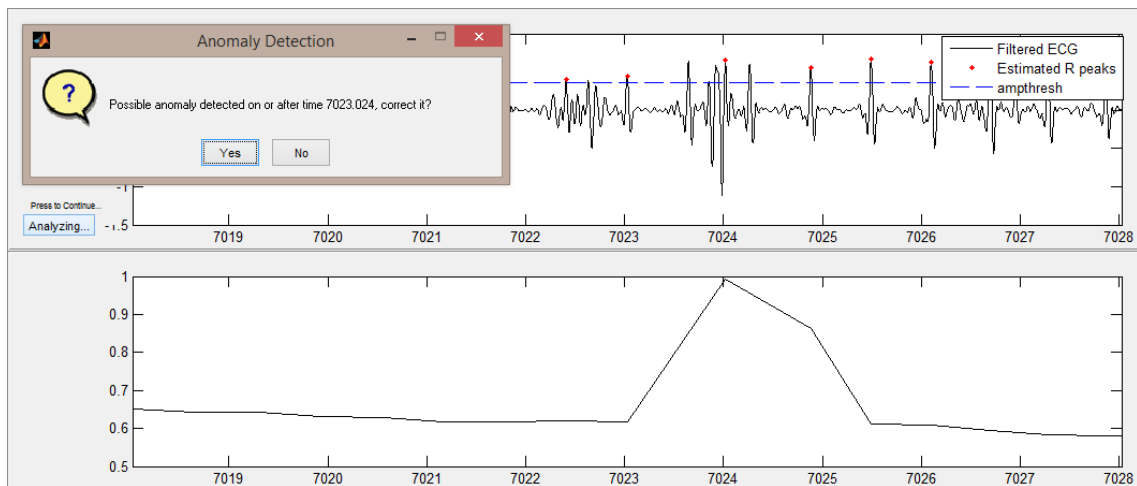


Fig. 30: Detalhe da correcção imposta pelo utilizador. Pode-se observar que houve uma detecção incorrecta em torno dos 7024 segundos.

Findo este processo, o utilizador pode exportar os dados para um ficheiro para uso em sessões futuras, utilizá-los durante a sessão actual ou reiniciar o processo de detecção. Após esta selecção, o gráfico RR criado será disposto na parte superior do programa, estando visível durante todo o processo de análise. Uma nova janela de navegação aparecerá, podendo o utilizador navegar entre os diferentes gráficos RR, correspondentes a sujeitos diferentes.

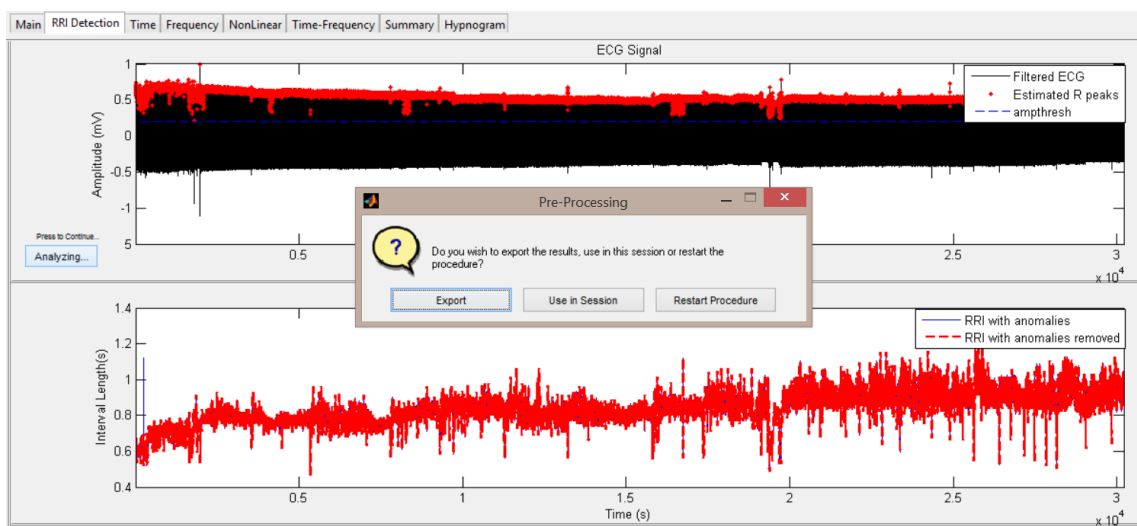


Fig. 31: No final do processo de detecção é perguntado ao utilizador se deseja gravar os dados num ficheiro, se apenas pretende usá-los nesta sessão ou ainda, caso não esteja satisfeito com o resultado final, reiniciar o processo de detecção.

Os quatro separadores diferentes, *Time*, *Frequency*, *Nonlinear* e *Time-Frequency* permitem ao utilizador visualizar os resultados da análise HRV, obtidos nos diferentes domínios e separados por estágios de 30 segundos, 1 minuto ou 5 minutos, conforme seleccionado no

ecrã principal. No separador temporal para além dos resultados obtidos podemos visualizar os gráficos do ritmo cardíaco, o gráfico RR ou histograma dos intervalos RR, para o estágio seleccionado. Respeitante ao sinal completo podemos ver o valor médio e o desvio padrão dos intervalos RR e do ritmo cardíaco e o RMS (Root Mean Square) do desvio padrão do intervalo RR.

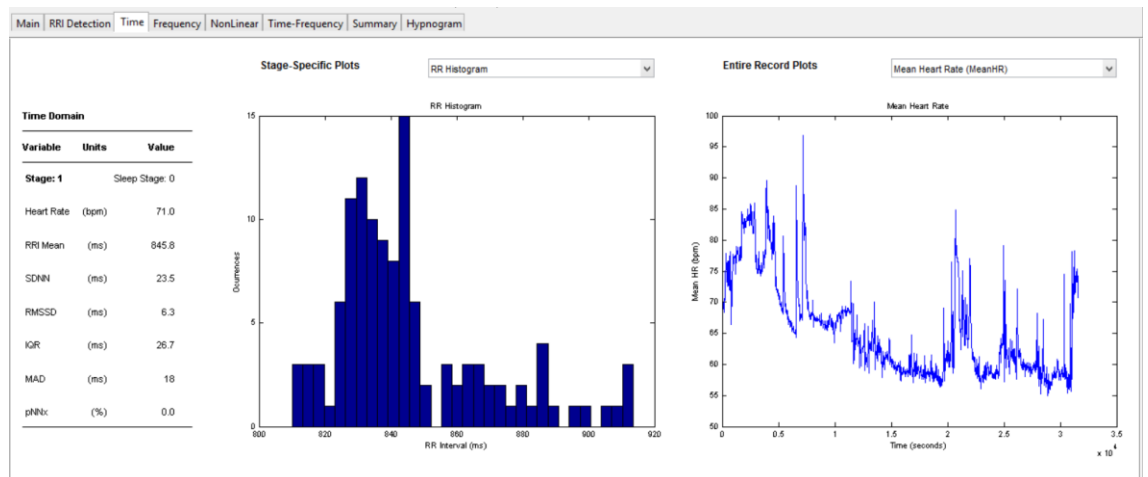


Fig. 32: Ecrã "Time", com informação sobre as medidas temporais obtidas bem como gráficos de suporte. O gráfico da direita representa a medida "Mean Heart Rate" obtida relativamente ao sinal completo.

No domínio da frequência podemos visualizar um gráfico da PSD para o estágio seleccionado, bem como os seguintes gráficos respeitantes ao sinal completo: a energia de cada banda de frequência, a energia relativa das bandas de baixa e alta frequência (LF e HF, respectivamente), o pico de frequência de cada banda e o rácio LF/HF.

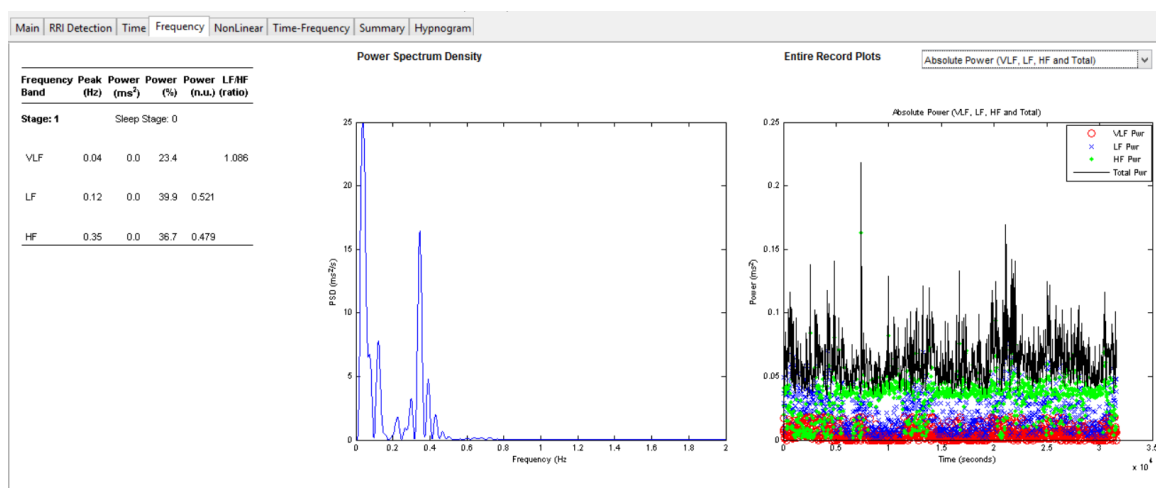


Fig. 33: Ecrã "Frequency", onde se pode observar a PSD correspondente ao período de 30 segundos em que o utilizador se encontra. O gráfico da direita é relativo ao sinal completo.

No domínio não linear vemos os resultados e os gráficos da DFA e de Poincaré. Podemos observar se há uma correlação entre batimentos consecutivos ou numa maior escala temporal usando estes gráficos como suporte.

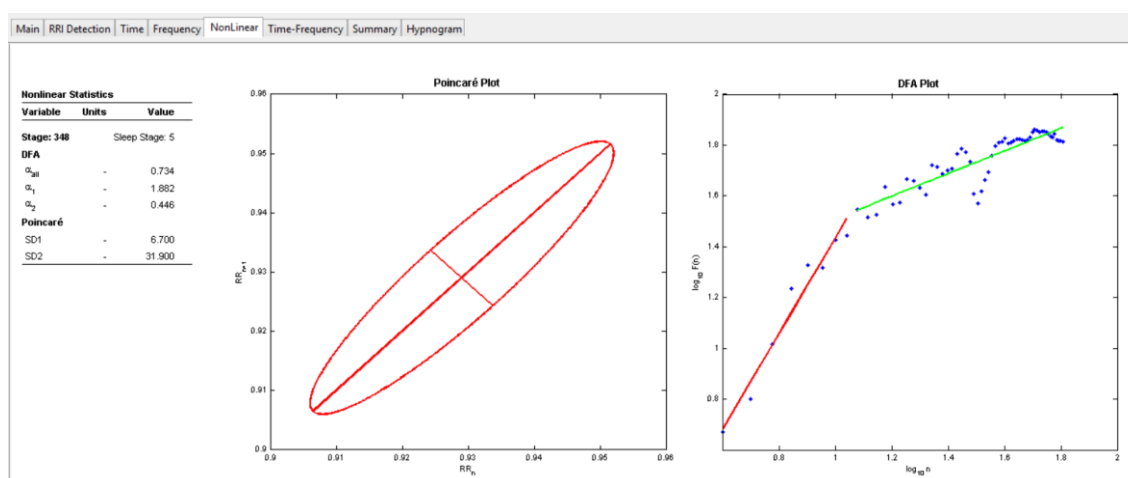
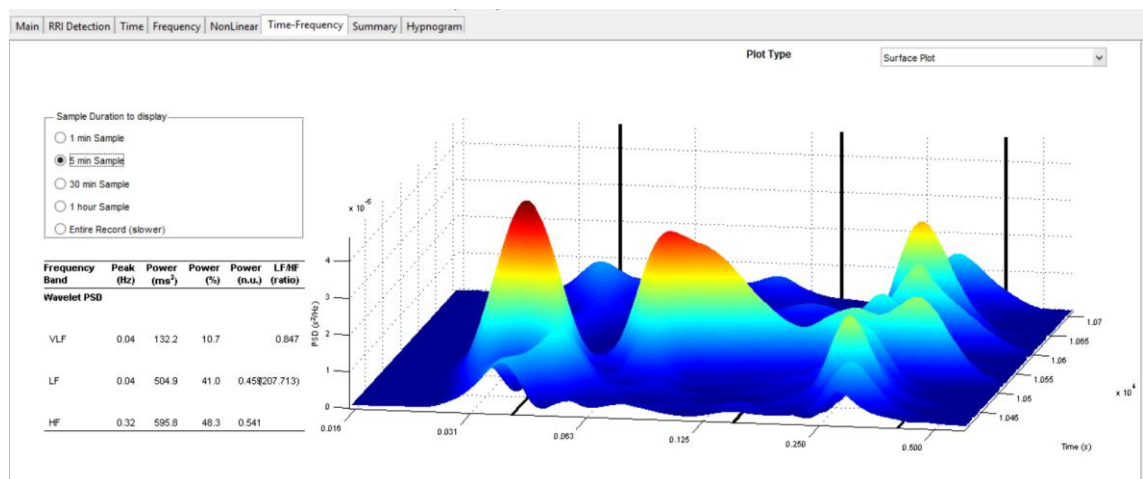


Fig. 34: No separador "Nonlinear", podemos observar os gráficos de Poincaré e DFA.

O separador tempo-frequência mostra-nos alguns gráficos já identificados no domínio espectral, mas com a componente temporal. Deste modo é possível visualizar a evolução da energia de cada banda de frequência, do pico de frequência ou do rácio LF/HF para um único estágio, ao invés do sinal completo. É possível ainda construir um espectrograma ou visualizar gráficos de superfície ou de cascata para um período de tempo pré-definido, que pode ir de 1 minuto a todo o sinal.



O último separador diz respeito ao hipnograma. Este gráfico será gerado a partir do classificador construído neste programa, com várias configurações. O utilizador pode escolher o método de classificação (supervisionado ou um conjunto de classificadores), o tipo de classificador (*Classification Tree*, *Linear Discriminant*, *Quadratic Discriminant*, *k-Nearest Neighbours*, *Naive Bayes*, *Support Vector Machines* ou *Neural Networks*). Escolhe-se o sistema de classificação (*Subject-Specific* ou *Subject-Independent System*). Para além destas opções, pode ainda escolher-se o conjunto de estágios (*Wake-Sleep*, *WLDR*, *WNR*, *Deep*) e se se pretende normalizar as medidas obtidas, ou correr um algoritmo de escolha de medidas. Ao correr a classificação, o hipnograma gerado será sobreposto ao original para efeitos de comparação. Uma caixa de texto ao lado do botão *Run* indicará o desempenho do classificador, isto é, a percentagem de estágios identificados correctamente, com base num sistema de cores (vermelho, amarelo e verde) como se pode ver na Fig. 35.

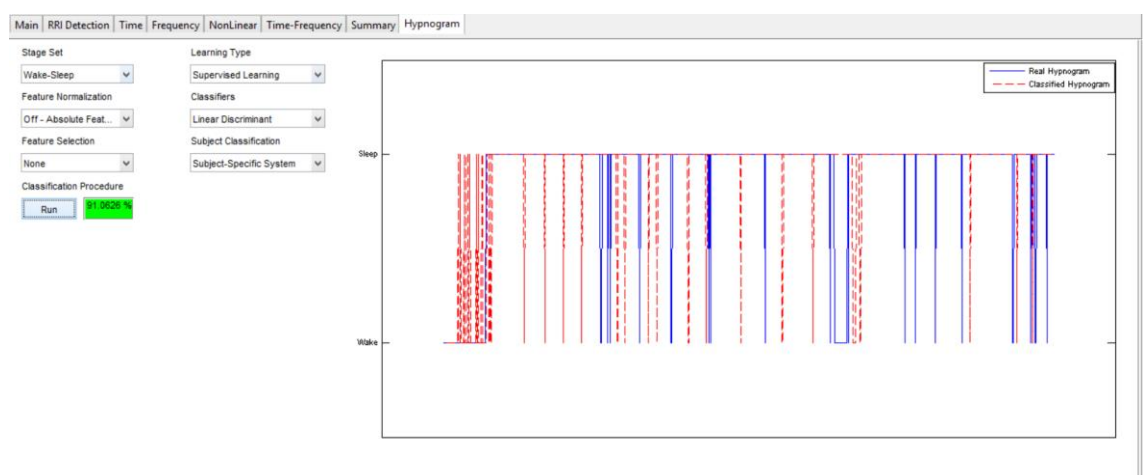


Fig. 35: Pannel de classificação. Pode-se observar um hipnograma gerado com um LDA, para distinguir entre o estado acordado e a dormir.

Foram explicadas as funcionalidades deste programa. A sua capacidade de efectuar as tarefas na secção 1.4 será avaliada nos capítulos seguintes, com testes de classificação. É possível, para além da classificação dos estágios do sono, observar visualmente um gráfico da densidade espectral em função do tempo, ferramenta que pode ser útil para o pessoal clínico devidamente habilitado.

4. Resultados

4.1 Testes

Os testes de classificação consistem na capacidade do programa determinar o hipnograma de um paciente com uma fracção ou com o total dos dados. Procurou-se definir objectivos de acordo com uma possível viabilidade clínica. O classificador funcionou de acordo com quatro conjuntos de estágios: o conjunto WS, ou *Wake-Sleep*, que distingue entre os estágios em que o sujeito está acordado ou a dormir, para efeitos de estudo da qualidade do sono de um modo geral; o conjunto WLDR, ou *Wake/Light/Deep/REM*, que classifica todos os estágios de acordo com a nomenclatura existente; o conjunto WNR, ou *Wake/NREM/REM*, que agrega os estágios de sono ligeiro e profundo, discriminando-os do sono REM; e o conjunto D, ou *Deep*, que discrimina o sono profundo comparativamente aos restantes.

Os diferentes classificadores usados foram a LDA, QDA, kNN, Decision Trees, Naive Bayes e SVM de acordo com o descrito na secção 3.8. Foram utilizados dois conjuntos de selecção de características, com base no *Student's T-Test* e na *Sequential Feature Selection*. O desempenho do classificador foi obtido pela percentagem de casos correctamente classificados durante a sessão.

Nestas sessões utilizaram-se dois sistemas de classificação. No primeiro sistema descrito foram feitos testes individuais a cada sujeito, com uma percentagem dos dados utilizada para o treino do classificador, denominado de sistema de classificação intra-sujeito. Outro sistema utilizado cria o conjunto de dados de treino a partir de todos os pacientes, excepto aquele que será integrado no conjunto de teste, sendo este denominado de sistema de classificação inter-sujeito.

4.1.1 Classificação intra-sujeito

O sistema de classificação intra-sujeito tem as seguintes características: uma parte dos dados de uma sessão de sono – definida como 20% neste programa – é usada como conjunto de treino. O conjunto de teste é composto pela sessão inteira. Embora o conjunto de dados seja menor, este descreve com muito mais precisão o sistema em causa, dado que não há variância

entre sujeitos e que, exceptuando distúrbios grandes no sono, o sujeito exibirá características semelhantes ao longo da noite. As Figs. 36 a 39 demonstram o desempenho global dos diferentes classificadores utilizados, para cada um dos pacientes.

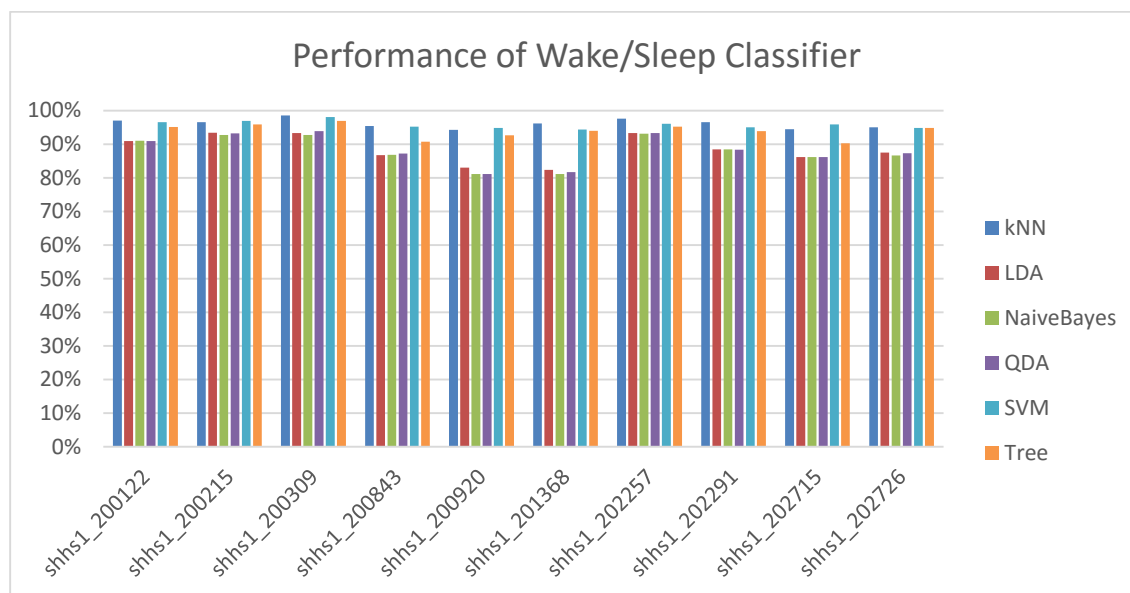


Fig. 36: Desempenho do classificador Wake-Sleep

No caso da discriminação entre os estágios acordado e adormecido, pode-se observar um desempenho acima dos 90% em todos os sujeitos para o melhor classificador, que no caso deste sistema de classificação foi o kNN, como se pode observar na Fig. 36. O programa demonstra ser um bom detector de sono em alguns casos e permite inferir sobre a eficiência do sono do sujeito, uma medida de relevância clínica.

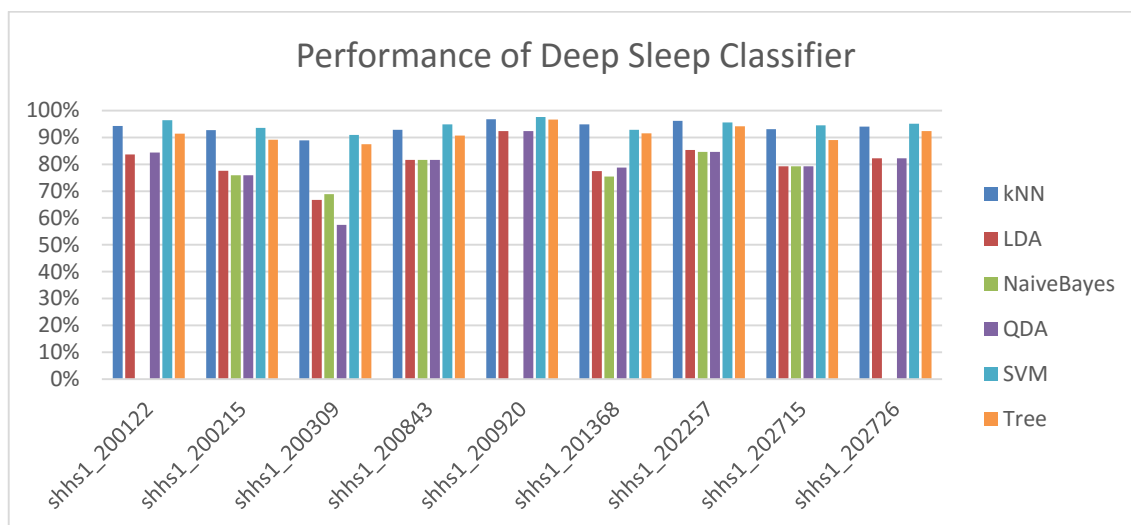


Fig. 37: Desempenho do classificador Deep Sleep. Nota-se que o sujeito 201368 não aparece nos resultados devido a não possuir sono profundo, o que gerou uma incoerência no classificador.

Na discriminação do sono profundo, pode-se observar um desempenho bastante satisfatório, de 70 a 80%. Contudo, este desempenho tem como base todas as instâncias correctamente classificadas, não ficando patente na observação dos resultados uma tendência para classificar as instâncias como não sendo de sono profundo. É nos pacientes com menos épocas de sono profundo que o desempenho mais aumenta. Crê-se, portanto, que os resultados da Fig. 37 são exageradamente optimistas. A disparidade na quantidade de épocas de sono profundo de um sujeito para outro é relevante no que diz respeito ao treino do classificador.

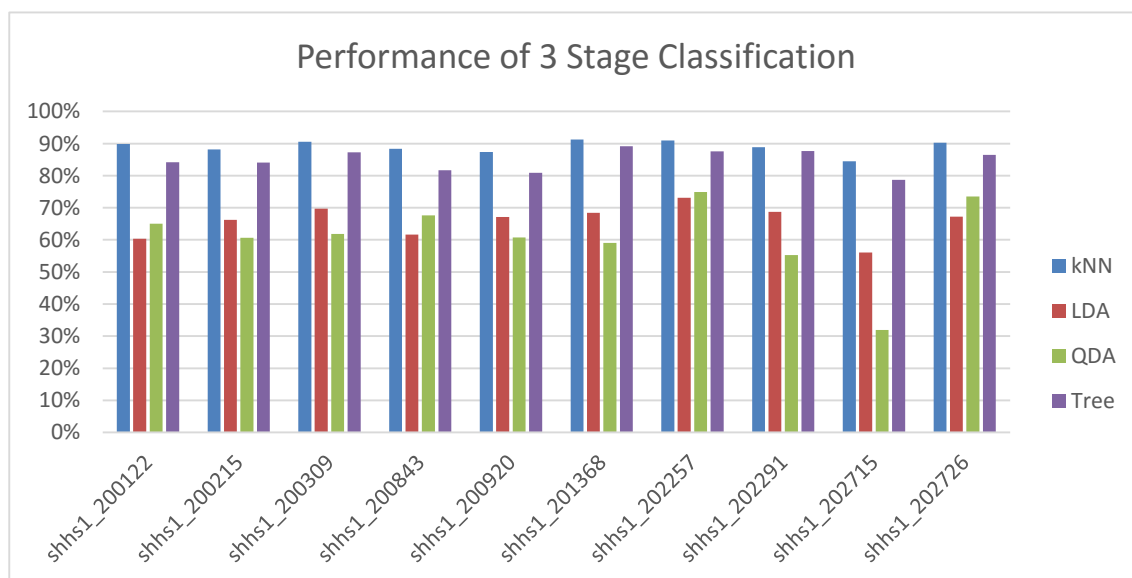


Fig. 38: Desempenho do classificador em 3 estágios (*Wake, NREM, REM*)

No teste que visa distinguir os estágios *Wake*, *NREM* e *REM* houve classificadores com desempenhos muito satisfatórios, como é o caso da *kNN* e da *Decision Tree*, com valores entre os 80% e 90%. Os classificadores baseados na *LDA* e *QDA* obtiveram resultados medíocres.

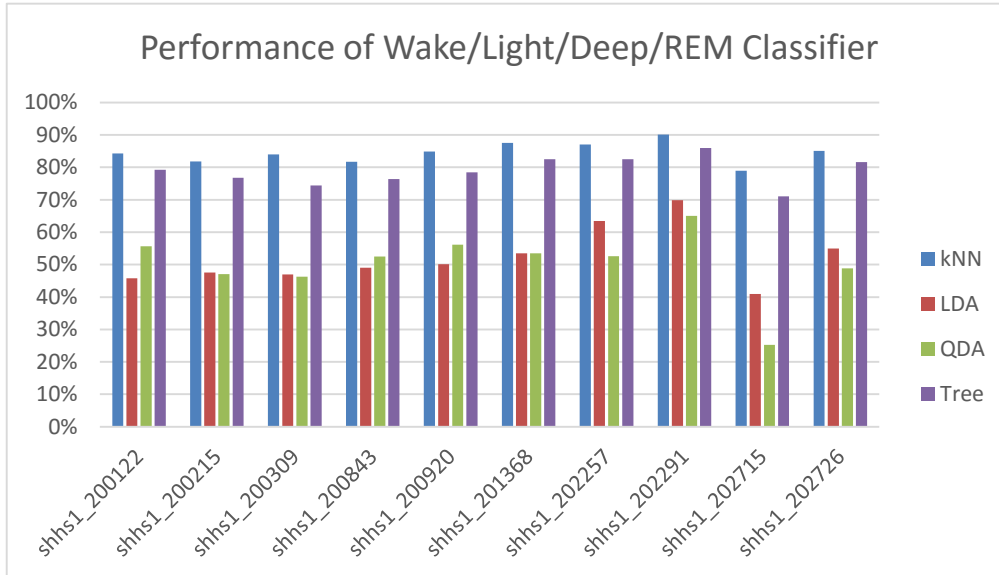


Fig. 39: Desempenho do classificador a 4 estágios (*Wake*, *Light*, *Deep*, *REM*)

Os mesmos classificadores voltaram a mostrar resultados favoráveis, de mais de 80%, agora para uma classificação a quatro estágios. Mais uma vez pode-se observar que o *kNN* é o classificador com desempenho mais favorável. No âmbito de um sistema de classificação dependente do sujeito, pode-se concluir que os resultados foram globalmente muito favoráveis.

4.1.2 Classificação inter-sujeito

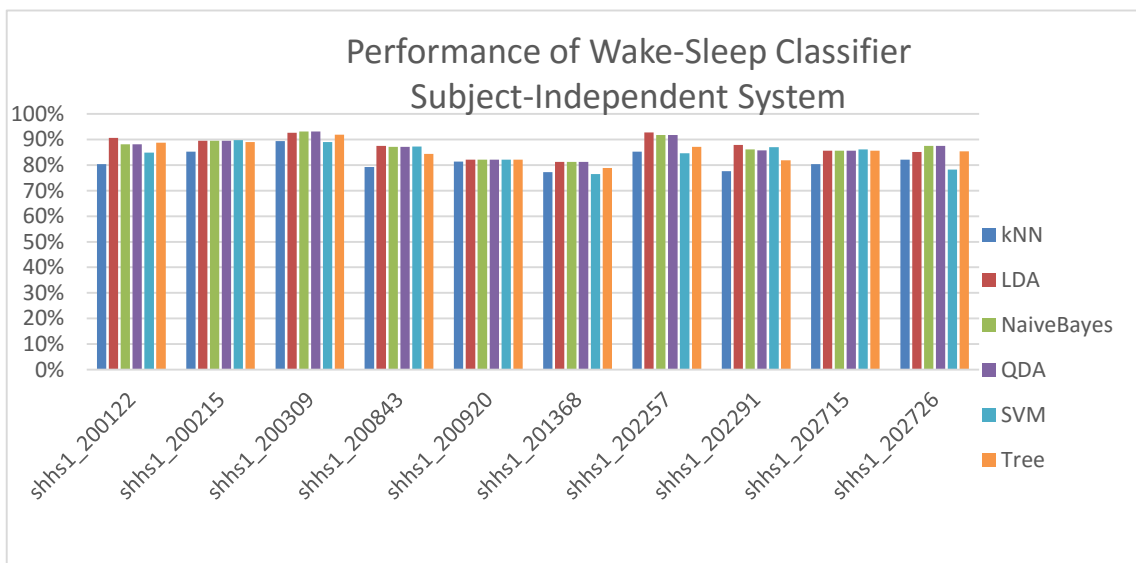


Fig. 40: Desempenho do classificador *Wake/Sleep*, para um sistema independente do sujeito.

O classificador *Wake-Sleep* tem um desempenho bastante aceitável, de 80% a 90%, embora sejam notórios os resultados inferiores quando comparados com a classificação intra-sujeito. Ainda assim, o desempenho obtido permite fazer uma boa discriminação entre estes dois estágios.

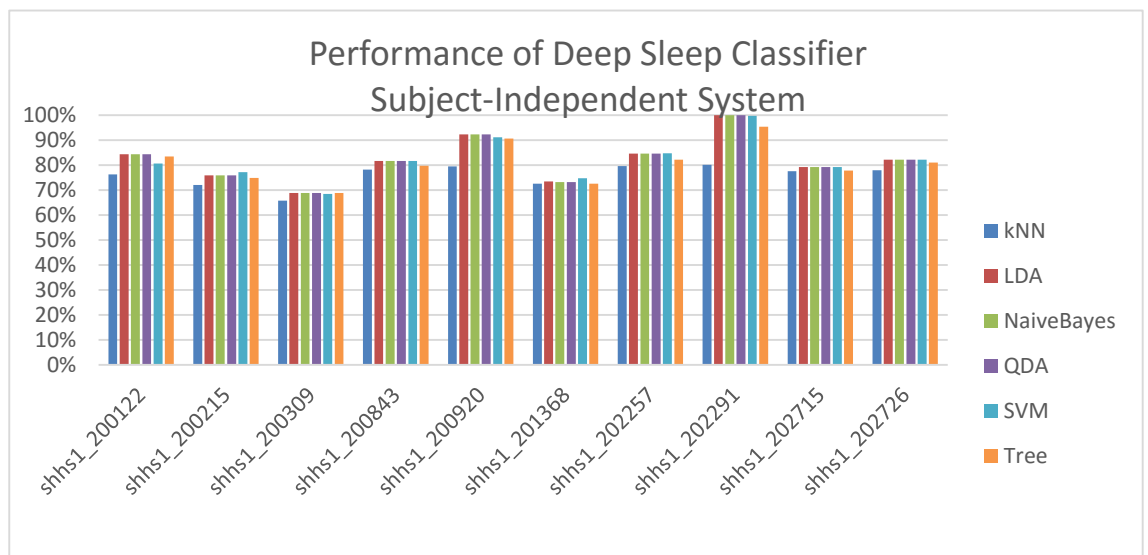


Fig. 41: Desempenho do classificador Deep Sleep, para um sistema independente do sujeito.

Como já referido aquando da análise do desempenho do classificador na discriminação do sono profundo, os resultados podem ser enganadores. Por exemplo, o sujeito “shhs1_202291” tem um desempenho de 100% em 4 dos 6 classificadores. Isto deve-se meramente ao facto de não haver nenhum estágio associado a sono profundo.

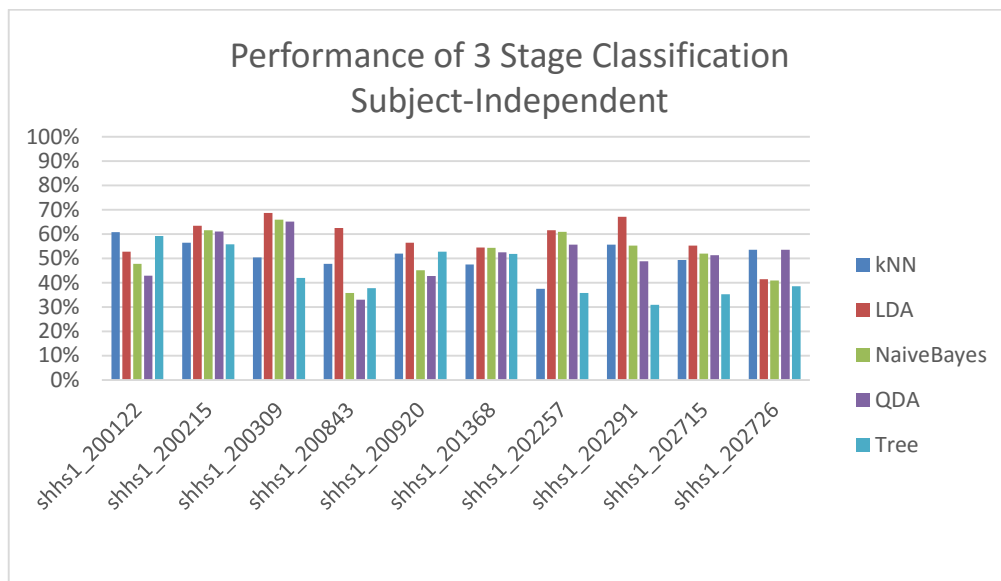


Fig. 42: Desempenho do classificador a 4 estágios (*Wake, Light, Deep, REM*), para um sistema independente do sujeito.

Com uma performance de 50 a 60%, o desempenho deste classificador é medíocre. Contudo, e como será discutido em pormenor na secção 5.1 não seria expectável obter performances muito acima dos 70%. O reduzido número de sujeitos aparenta ser a causa mais óbvia.

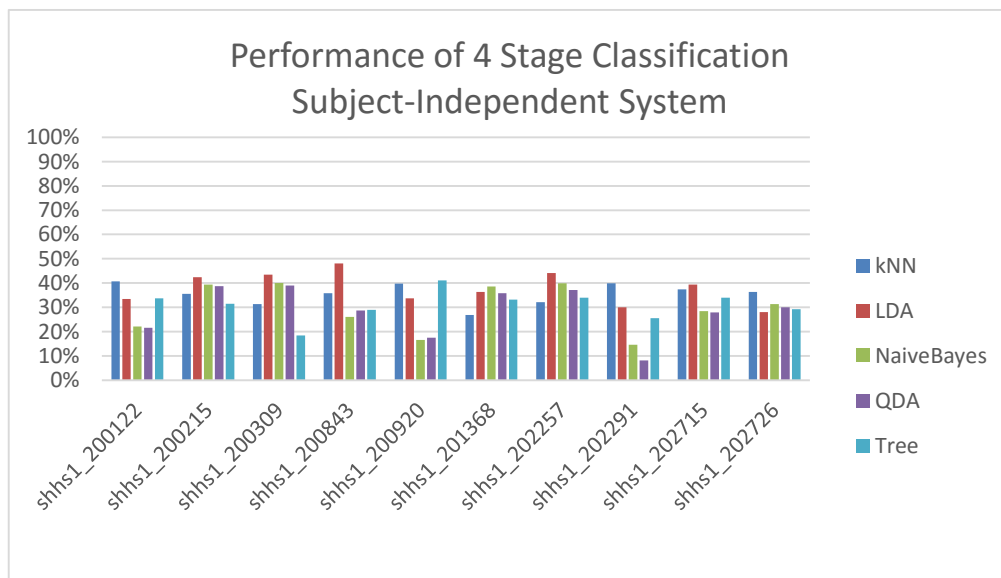


Fig. 43: Desempenho do classificador a 3 estágios (*Wake, NREM, REM*), para um sistema independente do sujeito.

Como seria de esperar, o aumento do número de classes a classificar traduz-se numa complexidade maior, pelo que o classificador dos 4 estágios obteve os piores resultados, na ordem dos 30% a 50%. Isto poderá significar que a variância dentro de cada classe é elevada, gerando conjuntos de treino com medidas distintas na mesma classe, ou medidas semelhantes em classes diferentes.

Nas tabelas 5 e 6 segue-se um resumo dos melhores resultados apurados por cada conjunto parâmetros configuráveis, como o sistema de classificação (inter ou intra sujeito), o conjunto de estágios (*Wake-Sleep*, *Deep Sleep*, *Wake-NREM-REM* e *Wake-Light-Deep-REM*). Apresenta-se o melhor classificador e o desempenho obtido.

Tabela 5: Melhor desempenho e classificador para cada conjunto de estágios no sistema inter-sujeito. O caso assinalado com um “-” deu erro devido a só haver uma classe no conjunto de treino.

Sujeito	Wake-Sleep		Deep Sleep		WNR		WLDR	
shhs1_200122	97.0%	kNN	96.4%	SVM	89.9%	kNN	84.3%	kNN
shhs1_200215	96.9%	SVM	93.6%	SVM	88.1%	kNN	81.8%	kNN
shhs1_200309	98.5%	kNN	91.0%	SVM	90.5%	kNN	84.0%	kNN
shhs1_200843	95.4%	kNN	94.8%	SVM	88.4%	kNN	81.7%	kNN
shhs1_200920	94.8%	SVM	97.6%	SVM	87.3%	kNN	84.9%	kNN
shhs1_201368	96.2%	kNN	94.9%	kNN	91.3%	kNN	87.5%	kNN
shhs1_202257	97.6%	kNN	96.2%	kNN	90.9%	kNN	87.0%	kNN
shhs1_202291	96.6%	kNN	-	-	88.9%	kNN	90.1%	kNN
shhs1_202715	95.9%	SVM	94.5%	SVM	84.5%	kNN	79.0%	kNN
shhs1_202726	95.0%	kNN	95.0%	kNN	90.2%	kNN	85.1%	kNN

Tabela 6: Melhor desempenho e classificador para cada conjunto de estágios no sistema inter-sujeito. O caso assinalado com um “-” deu erro devido a só haver uma classe no conjunto de treino.

Sujeito	Wake-Sleep		Deep Sleep		WNR		WLDR	
shhs1_200122	90.6%	LDA	84.3%	LDA	60.8%	kNN	40.7%	kNN
shhs1_200215	89.8%	SVM	77.2%	SVM	63.4%	LDA	42.4%	LDA
shhs1_200309	93.1%	LDA	68.9%	LDA	68.7%	LDA	43.5%	LDA
shhs1_200843	87.5%	Bayes	81.7%	LDA	62.6%	LDA	48.1%	LDA
shhs1_200920	82.2%	SVM	92.3%	LDA	56.4%	LDA	41.1%	Tree
shhs1_201368	81.2%	Bayes	74.8%	SVM	54.5%	LDA	38.6%	Bayes
shhs1_202257	92.8%	LDA	84.6%	LDA	61.5%	LDA	44.1%	LDA
shhs1_202291	87.9%	LDA	-	-	67.2%	LDA	39.8%	kNN
shhs1_202715	86.2%	SVM	79.2%	LDA	55.2%	LDA	39.4%	LDA
shhs1_202726	87.5%	Bayes	82.2%	LDA	53.6%	kNN	36.4%	kNN

5. Conclusões

5.1 Avaliação de Desempenho

No capítulo da classificação existem dois conjuntos de resultados distintos, que são indicativos da natureza e da dificuldade inerente à classificação automática do sono com recurso à HRV. O primeiro conjunto, relativo à classificação inter-sujeito, apresentou resultados menos favoráveis, porém expectáveis.

Um factor que já foi referido nos capítulos introdutórios referia-se às diferenças fisiológicas entre os sujeitos. A influência destas está claramente exibida na diferença entre os resultados obtidos para sistemas de classificação independentes do sujeito – isto é, em que o conjunto de treino é composto pelos dados de vários sujeitos e o conjunto de teste consiste numa sessão de sono de um único sujeito – e sistemas de classificação dependentes do sujeito.

No que diz respeito, portanto, ao desempenho do sistema independente do sujeito, os resultados são modestos. A percentagem de classificações correctas situa-se na ordem dos 30% a 50% no caso da classificação a 3 estágios, tendo os resultados da classificação dos 4 estágios do sono um desempenho global de 40% a 70%. Para a distinção entre o sono e o estado acordado, estes valores são bem melhores, a rondar os 80% a 95%, podendo-se registar resultado semelhante para a detecção de sono profundo.

Redmond deparou-se com a mesma dificuldade ao tentar classificar correctamente os estágios do sono. De facto, uma comparação com os resultados obtidos via EEG permite fundamentar melhor a hipótese de que as diferenças fisiológicas comprometem o desempenho do classificador[14]. Pôde-se registar um decréscimo no coeficiente kappa de Cohen do classificador EEG de cerca de 0.07. Muita da bibliografia existente nesta matéria não refere se os resultados obtidos são relativamente a sistemas dependentes ou independentes do sujeito. Adnane chegou a afirmar que *«as grandes alterações nos sinais fisiológicos e comportamentos de um indivíduo para outro tornam de facto impossível definir uma regra comum para a classificação dos estágios do sono. (...) Ainda que a ideia de um sistema independente do sujeito para a classificação dos estágios do sono seja motivador, pensamos que não é verosímil, pelo menos usando apenas o sinal ECG para a classificação»*.

Relativamente a este tipo de classificação, não se pode considerar que os resultados sejam favoráveis. Mesmo com um sistema de detecção dos picos R efectivo e robusto face a artefactos, a variância inter-sujeito obriga a que se repense a transformação das características em outras mais eficazes e invariantes à fisiologia dos sujeitos. Propõe-se que, para um trabalho futuro, se estude formas de diminuir a variância inter-sujeito, através de processos de normalização ou transformação das medidas obtidas. Também se pode procurar obter conjuntos diferentes de características, baseadas em sinais passíveis de ser obtidos pelo ECG, como a respiração derivada do ECG, ou EDR (*ECG-Derived Respiration*).

No segundo sistema de classificação, dependente do sujeito, o conjunto de dados de treino pode ser parte de uma noite de sono ou a noite inteira e o conjunto de teste pode ser o resto dessa noite ou uma noite posterior, respectivamente. Os resultados obtidos foram bastante aceitáveis, abrindo as portas para um sistema de monitorização caseiro, no âmbito dos cuidados continuados, por exemplo. A possibilidade de monitorizar um paciente em várias noites consecutivas ou periodicamente permite inferir do ponto de vista clínico sobre eventuais patologias relacionadas. Neste sentido, pode-se considerar a sua utilização em áreas como o tratamento da apneia do sono.

A existência de vários classificadores diferentes permite treinar e desenvolver esta ferramenta às especificidades dos utilizadores e dos sujeitos. Nota-se que certos classificadores têm um desempenho melhor ou pior consoante o modo como os estágios estão definidos, o conjunto de dados de treino e teste é gerado, ou consoante as características escolhidas serem normalizadas ou não. Optou-se por não parametrizar demasiado a classificação, embora sejam fornecidos nos testes executados os conjuntos de escolhas que determinaram os melhores resultados.

De um modo geral, os resultados podem ser considerados satisfatórios. Embora não se possa usar esta ferramenta para medir com precisão o estágio do sono em que o paciente se encontra em determinado instante, permite obter medidas como a eficiência do sono, a presença ou ausência de certas componentes do sono essenciais para uma vida saudável ou indicadoras de uma patologia mais grave.

5.2 Trabalho Futuro

Numa perspectiva de evolução do trabalho desenvolvido, apresentam-se 3 pontos chave cujo estudo importa aprofundar. O primeiro consiste no desenvolvimento de um sistema de aquisição de ECG portátil cuja saída de dados esteja emparelhada com o *input* deste *software*. Também o *software* precisaria de ser actualizado para permitir esta ligação. O objectivo seria ter uma ferramenta pronta a realizar testes em tempo real, com os actuais dados a alimentar o classificador para criar os conjuntos de treino. Seria necessário um conjunto de opções que permitisse especificar o paciente, a hora de teste e outros dados relevantes. O resultado final seria um sistema integrado de classificação dos estágios do sono, apresentando também outras ferramentas de análise importantes como a visualização em tempo-frequência em períodos mais alargados, para obter uma visão dinâmica – e passível de ser clinicamente utilizada por especialistas – da sessão de sono do sujeito.

O segundo ponto será implementar um conjunto de novos desenvolvimentos ao *software*. Os resultados obtidos na classificação intra-sujeito sugerem que seria uma grande vantagem ter um sistema que permitisse uma redução no tempo dedicado pelo especialista a analisar os dados. A minimização da quantidade de épocas necessárias para alimentar o classificador é uma forma de reduzir a subjectividade que resulta da classificação visual dos estágios do sono. Um avanço no estudo do sono através da análise HRV seria um sistema que, após a classificação visual de alguns períodos pertencentes a cada um dos estágios, produzisse automaticamente um hipnograma. Outros desenvolvimentos incluem a adição de características da EDR, novas características no domínio temporal, espectral e sobretudo não linear (como medidas de entropia), uma relação entre o sinal tempo-frequência e a classificação do sono, a detecção de transições entre estágios do sono, a detecção de períodos de apneia do sono, entre outros. É de referir que todos estes pontos apresentados foram idealizados como sendo melhorias ao *software*, não implicando que daí resultem melhorias no desempenho do classificador. Pretende-se ter uma ferramenta o mais completa possível.

O último ponto, teoricamente exaustivo, seria estabelecer uma verdadeira e unívoca relação entre os estágios do sono e as características temporais, espectrais e outras correlações do sinal HRV. Pensa-se que este será um avanço que surgirá nos próximos anos resultante da investigação a ser feita e da melhoria da qualidade de aquisição dos sinais e das bases de dados existentes. No âmbito da classificação dos estágios do sono com base na HRV, o maior avanço será o estabelecimento de regras de classificação comuns a todos os pacientes e demonstráveis em quaisquer condições.

5.3 Considerações Finais

Foi desenvolvido um sistema de raiz para a classificação automática dos estágios do sono. Este *software* recebe como *input* os sinais ECG em formato digital, com uma frequência mínima recomendada de 125 Hz. A partir dos sinais são gerados conjuntos de intervalos RR, que representam a variação do ritmo cardíaco – o sinal HRV. A base deste projecto é o estudo deste sinal, nas suas medidas temporais, espectrais e não lineares. Através destas medidas, o programa constrói um hipnograma – a representação visual dos estágios do sono em que a pessoa se encontra durante uma noite de sono.

Este mesmo hipnograma só poderia ser gerado, anteriormente, num laboratório de sono, num hospital, com uma plethora de eléctrodos, sob a permanente vigilância de pessoal médico especializado, consumindo recursos ao paciente e ao hospital. O sistema aqui implementado propõe-se obter resultados análogos com muito menos recursos económicos, com um nível de monitorização mínima, um número consideravelmente menor de eléctrodos e em condições bem mais familiares para o repouso, aumentando o conforto do paciente.

Na área da classificação dos estágios do sono, entende-se que este projecto está a par com outros projectos realizados sobre a matéria. Ainda não há um consenso sobre *standards* para a aplicação da HRV enquanto ferramenta para a determinação dos estágios do sono. Uma extensão do projecto inicial foi a visualização dos dados obtidos, em particular a representação em tempo-frequência, alargando o âmbito da tese ao estudo e à interacção com as medidas obtidas. A capacidade de configuração por parte do utilizador permite uma diversificação do *portfolio* de análises que o programa é capaz de realizar.

Por estes motivos procurou-se, para além dos objectivos propostos, maximizar a versatilidade desta ferramenta para que possa ter um desenvolvimento futuro em diversos sentidos. A extensa lista de propostas de trabalho futuro, embora apresentada de um modo sucinto, revela quão vasto é o horizonte da variação do ritmo cardíaco, da qual tão pouco se sabe.

Bibliografia

- [1] T. Paiva and T. Penzel, "Centro de medicina do sono: Manual prático," 2011.
- [2] A. Kahn, J. Groswasser, E. Rebuffat, M. Sottiaux, D. Blum, M. Foerster, P. Franco, A. Bochner, M. Alexander, and A. Bachy, "Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant victims of sudden death: a prospective case-control study.," *Sleep*, vol. 15, no. 4, pp. 287–92, Aug. 1992.
- [3] C. Manual, *THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS , REVISED A merican A cademy of S leep M edicine. .*
- [4] M. Miller and F. Cappuccio, "Inflammation, Sleep, Obesity and Cardiovascular Disease.," *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 5, no. 2, pp. 93–102, Apr. 2007.
- [5] M. IRWIN, "Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines," *Brain. Behav. Immun.*, vol. 16, no. 5, pp. 503–512, Oct. 2002.
- [6] C. Canisius, T. Ploch, T. Penzel, a Jerrentrup, and K. Kesper, "Classifying sleep stages using the heart rate spectrum -- comparison and feasibility in healthy subjects and sleep apnea patients," *Proc. Biosignal*, pp. 16–19, 2010.
- [7] A. . Rodrigues, P. Pinto, B. Nunes, and C. Bárbara, "Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono: epidemiologia, diagnóstico e tratamento.," 2014.
- [8] E. H. HON and S. T. LEE, "ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 87, pp. 814–26, Nov. 1963.
- [9] M. Malik, "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.," *Eur. Heart J.*, vol. 17, no. 3, pp. 354–81, Mar. 1996.
- [10] R. Cabiddu, S. Cerutti, G. Viardot, S. Werner, and A. M. Bianchi, "Modulation of the sympatho-vagal balance during sleep: Frequency domain study of heart rate variability and respiration," *Front. Physiol.*, vol. 3 MAR, no. March, pp. 1–10, 2012.
- [11] G. G. Berntson, J. T. Bigger, D. L. Eckberg, P. Grossman, P. G. Kaufmann, M. Malik, H. N. Nagaraja, S. W. Porges, J. P. Saul, P. H. Stone, and M. W. van der Molen, "Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats.," *Psychophysiology*, vol. 34, no. 6, pp. 623–48, Nov. 1997.
- [12] H. Danker-Hopfe, P. Anderer, J. Zeitlhofer, M. Boeck, H. Dorn, G. Gruber, E. Heller, E. Loretz, D. Moser, S. Parapatics, B. Saletu, A. Schmidt, and G. Dorffner, "Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the new AASM standard.," *J. Sleep Res.*, vol. 18, no. 1, pp. 74–84, Mar. 2009.

- [13] T. Penzel, J. W. Kantelhardt, L. Grote, J.-H. Peter, and A. Bunde, "Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea.," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 50, no. 10, pp. 1143–1151, 2003.
- [14] S. J. Redmond and C. Heneghan, "Cardiorespiratory-based sleep staging in subjects with obstructive sleep apnea," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 53, no. 3, pp. 485–496, 2006.
- [15] A. M. Noviyanto, Ary and Isa, Sani M and Wasito, Ito and Arymurthy, "Selecting features of single lead ecg signal for automatic sleep stages classification using correlation-based feature subset selection," *Int. J. Comput. Sci. Issues*, vol. 8, no. 1, pp. 1178–1181, 2011.
- [16] M. Adnane, Z. Jiang, and Z. Yan, "Sleep-wake stages classification and sleep efficiency estimation using single-lead electrocardiogram," *Expert Syst. Appl.*, vol. 39, no. 1, pp. 1401–1413, 2012.
- [17] B. Yilmaz, M. H. Asyali, E. Arikan, S. Yetkin, and F. Ozgen, "Sleep stage and obstructive apneic epoch classification using single-lead ECG.," *Biomed. Eng. Online*, vol. 9, p. 39, 2010.
- [18] R. E. Klabunde, *Cardiovascular Physiology Concepts*. 2005.
- [19] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, 1995.
- [20] G. D. Clifford, F. Azuaje, and P. E. McSharry, *Advanced methods and tools for ECG data analysis*. 2006.
- [21] J. P. Singh, J. Kandala, and A. J. Camm, "Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure.," *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 2, pp. 77–85, Jan. 2014.
- [22] J. J. Goldberger, "Sympathovagal balance: how should we measure it?," *Am. J. Physiol.*, vol. 276, no. 4 Pt 2, pp. H1273–H1280, 1999.
- [23] D. L. Eckberg, "Sympathovagal Balance : A Critical Appraisal," *Circulation*, vol. 96, no. 9, pp. 3224–3232, Nov. 1997.
- [24] D. S. Goldstein, O. Benth, M.-Y. Park, and Y. Sharabi, "Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes.," *Exp. Physiol.*, vol. 96, no. 12, pp. 1255–61, Dec. 2011.
- [25] J. Altimiras, "Understanding autonomic sympathovagal balance from short-term heart rate variations. Are we analyzing noise?," *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, vol. 124, no. 4, pp. 447–60, Dec. 1999.
- [26] E. Vanoli, P. B. Adamson, Ba-Lin, G. D. Pinna, R. Lazzara, and W. C. Orr, "Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction.," *Circulation*, vol. 91, no. 7, pp. 1918–22, Apr. 1995.
- [27] L. Toscani, P. F. Gangemi, a Parigi, R. Silipo, P. Raghianti, E. Sirabella, M. Morelli, L. Bagnoli, R. Vergassola, and G. Zaccara, "Human heart rate variability and sleep stages.," *Ital. J. Neurol. Sci.*, vol. 17, no. 6, pp. 437–439, 1996.

- [28] A. Rechtschaffen and A. Kales, "A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects," 1968.
- [29] C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. L. Chesson Jr., and S. F. Quan, "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications 1st ed." p. 59, 2007.
- [30] M. Mahowald and C. Schenck, "Non-rapid eye movement sleep parasomnias," *Neurol. Clin.*, 2005.
- [31] G. Plazzi, R. Vetrugno, F. Provini, and P. Montagna, "Sleepwalking and other ambulatory behaviours during sleep.," *Neurol. Sci.*, vol. 26 Suppl 3, pp. s193–8, Dec. 2005.
- [32] E. F. Pace-Schott and J. A. Hobson, "The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks.," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, no. 8, pp. 591–605, 2002.
- [33] B. V Vaughn, S. R. Quint, J. a Messenheimer, and K. R. Robertson, "Heart period variability in sleep.," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 94, no. 3, pp. 155–162, 1995.
- [34] A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti, "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.," *Circulation*, vol. 84, no. 2, pp. 482–492, 1991.
- [35] S. Redline, M. H. Sanders, B. K. Lind, S. F. Quan, C. Iber, D. J. Gottlieb, W. H. Bonekat, D. M. Rapoport, P. L. Smith, and J. P. Kiley, "Methods for obtaining and analyzing unattended polysomnography data for a multicenter study. Sleep Heart Health Research Group.," *Sleep*, vol. 21, no. 7, pp. 759–67, Nov. 1998.
- [36] Y. Ichimaru and G. B. Moody, "Development of the polysomnographic database on CD-ROM," *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 53, no. 2, pp. 175–177, 1999.
- [37] J. Pan and W. J. Tompkins, "A real-time QRS detection algorithm.," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 32, no. 3, pp. 230–6, Mar. 1985.
- [38] M. P. Tarvainen, J.-P. Niskanen, J. a Lipponen, P. O. Ranta-Aho, and P. a Karjalainen, "Kubios HRV - heart rate variability analysis software," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 113, no. 1, pp. 210–20, Jan. 2014.
- [39] P. a Karjalainen, "An advanced detrending method with application to HRV analysis Mika P. Tarvainen, Perttu O. Ranta-aho, and Pasi A. Karjalainen," pp. 1–4.
- [40] "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.," *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043–65, Mar. 1996.
- [41] N. R. Lomb, "Least-squares frequency analysis of unequally spaced data," *Astrophys. Space Sci.*, vol. 39, no. 2, pp. 447–462, Feb. 1976.
- [42] A. Bravi, A. Longtin, and A. J. E. Seely, "Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications.," *Biomed. Eng. Online*, vol. 10, p. 90, Jan. 2011.

- [43] “Peng et al. - 1995 - quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat timeseries.pdf.” .
- [44] A. Bunde, S. Havlin, J. W. Kantelhardt, T. Penzel, J. H. Peter, and K. Voigt, “Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 85, no. 17, pp. 3736–3739, 2000.
- [45] C. K. Karmakar, a H. Khandoker, J. Gubbi, and M. Palaniswami, “Defining asymmetry in heart rate variability signals using a Poincaré plot.,” *Physiol. Meas.*, vol. 30, no. 11, pp. 1227–1240, 2009.
- [46] Z. Zhang and S.-C. Chan, “Robust Adaptive Lomb Periodogram for Time-Frequency Analysis of Signals with Sinusoidal and Transient Components,” in *Proceedings. (ICASSP '05). IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing, 2005.*, vol. 4, pp. 493–496.
- [47] G. E. Billman, “The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance,” *Front. Physiol.*, vol. 4 FEB, pp. 1–8, 2013.
- [48] M. Veterelli and C. Herley, “Wavelets and Filter Banks-Theory and Design,” *Ieee Transactions on Signal Processing*, vol. 40, no. 9. pp. 2207–2232, 1992.
- [49] J. S. Walker, *A Primer on Wavelets and Their Scientific Applications, Second Edition (Studies in Advanced Mathematics)*. 2008.
- [50] I. Daubechies, *Ten Lectures on Wavelets*, vol. 61. 1992.
- [51] J. Issartel, L. Marin, P. Gaillot, T. Bardainne, and M. Cadopi, “A practical guide to time-frequency analysis in the study of human motor behavior: the contribution of wavelet transform.,” *J. Mot. Behav.*, vol. 38, no. 2, pp. 139–59, Mar. 2006.
- [52] V. N. Vapnik, *The Nature of Statistical Learning Theory*. New York, NY: Springer New York, 2000.
- [53] “Support Vector Machine - Classification (SVM).” [Online]. Available: http://www.saedsayad.com/data_mining_map.htm. [Accessed: 24-Aug-2015].
- [54] M. A. Hearst, S. T. Dumais, E. Osman, J. Platt, and B. Scholkopf, “Support vector machines,” *IEEE Intell. Syst.*, vol. 13, no. 4, pp. 18–28, Jul. 1998.
- [55] B. Schölkopf, “Learning with kernels,” *J. Electrochem. Soc.*, vol. 129, no. November, p. 2865, 2002.
- [56] D. Sambhu and A. C. Umesh, “Automatic Classification of ECG Signals with Features Extracted Using Wavelet Transform and Support Vector Machines,” pp. 235–241, 2013.
- [57] S. Abe, *Support Vector Machines for Pattern Classification*. London: Springer London, 2010.
- [58] R. a Fisher, “The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems,” *Ann. Eugen.*, vol. 7, no. 2, pp. 179–188, 1936.

- [59] "Microarray Dimension Reduction Techniques." [Online]. Available: [http://compbio.pbworks.com/w/page/16252904/Microarray Dimension Reduction Techniques](http://compbio.pbworks.com/w/page/16252904/Microarray+Dimension+Reduction+Techniques). [Accessed: 25-Aug-2015].
- [60] S. Mika, G. Ratsch, J. Weston, B. Schölkopf, and K.-R. Muller, "Fisher discriminant analysis with kernels," *Ieee*, pp. 41–48, 1999.
- [61] M. A. Wong and T. Lane, "A kth nearest neighbour clustering procedure." Cambridge, Mass. : Alfred P. Sloan School of Management, Massachusetts Institute of Technology, 1981.
- [62] S. Sayad, "Data Mining Map." [Online]. Available: <http://www.saedsayad.com/>. [Accessed: 25-Aug-2015].
- [63] J. R. Quinlan, "Induction of decision trees," *Mach. Learn.*, vol. 1, no. 1, pp. 81–106, 1986.
- [64] N. Friedman, D. Geiger, and M. Goldszmidt, "Bayesian Network Classifiers," *Mach. Learn.*, vol. 29, pp. 131–163, 1997.